

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire/ Immunologie Approfondie

Thème

Effets des polyphénols sur les maladies auto-immunes

Présenté par :

- Bouchahdane Akila
- Richi Nihed
- Macheri Alima
- Chiaoui Souad

Devant le jury composé de :

- Président : M^{ème}. Cherairia Mouna (M.A.A)
- Examineur : M^{ème}. Kssourl. Djebir, S (M.A.B)
- Encadreur : M^{ème}. Bousnané Hanane Nadia (M.A.B)

Juin 2011

Remerciement

Nous tenons a remercier en premier le dieu de nous avoir donner la force et le courage pour achever ce modeste travail.

Nous remercions en particulier M^{me} Bousnane Hanane Nadia qui a accepte de nous encadrer diriger et conseiller avec patience durant toute la periode de realisation de ce travail.

Notre gratitude aux membres de jury M^{me} Cherairia Mouna presidente et M^{me} Kssouri.Djebir Somia l'examinatrice qui nous ont fait l'honneur de fonctionner ce travail.

Nous remercions chaleureusement tous les membres du departement de biologie de l'universite de Guelma.

En fin nous tenons a remercier tous ceux qui ont contribue de pres ou de loin a la realisation de ce travail.

Produced with Scantopdf

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AI	Auto-immunité
ARN	Acide ribonucléique
CCM	Chromatographies sue couches minces
COX-1,2	Enzyme cyclooxygénase-1,2
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
DAG	Diacylglycerol
DHA	Dihydro andro stéroïde
DID	Diabète insulino-dépendant
DSID	Développement de la solidarité par l'information et la découverte
EGCG	Epigallocatechine gallate
EPA	Etiandro stéroïde
H	Hydroxyphényle
HHDP	Acide hexahydroxydiphénique
HLA	Les antigènes des leucocytes humains
HPLC	Chromatographies liquide à haute pression
iNOS	Protéine NO-synthétase-inductible
IP ₃	Inositol triphosphates
G	Guaiacyle
GNA	Glomérulonéphrite aiguë
LTB ₄	Leucotriène B ₄
MIA	Maladie auto-immune
NADPH	Nicotinamide-adenine dinucléotide phosphate
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NK	Cellule tueuse naturelle
NO	Oxyde nitrique ou le monoxyde d'azote
PIP ₂	Phosphatidylinositol biphosphate
PKC	Protéine kinase C
PGE	Projet Gutenberg Europe
PLC	Phospholipase C
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
ROS	Reactive oxygen species

S	Syringyle
TNF-alpha	Tumor necross factor
VII	Virus immunodeficiencie humain
5-LOX	Enzyme 5-lipoxygenase

Produced with ScanTOPDF

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les structures chimiques d'acide benzoïque.....	06
Figure 2 : Les structures chimiques d'acide cinnamique.....	08
Figure 3 : Les structures chimiques et les différentes classes des flavonoïdes.....	11
Figure 4 : Les structures chimiques des gallotanins.....	12
Figure 5 : Les structures chimiques des ellagitanins.....	13
Figure 6 : Les structures chimiques des tanins complexes.....	14
Figure 7 : Les structures chimiques des tanins condensés.....	15
Figure 8 : Structure possible d'une lignine.....	16
Figure 9 : Structure d'une lignine.....	16
Figure 10 : Les trois types monomères différents des lignines.....	17
Figure 11: valeur diagnostique des auto-anticorps antinucléaires et anti cytoplasmes dans les principales maladies auto immunes systémiques.....	27
Figure 12: valeurs diagnostiques des principaux auto-anticorps antinucléaires et anticytoplasmes dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	28 29
Figure 13: valeur diagnostique des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires.....	29
Figure 14 : Mécanismes d'induction de tolérance en transplantation.....	32
Figure15: les anticorps dirigés contre les antigènes de la paroi des streptocoques réagissent de manière croisée avec des antigènes du tissu cardiaque.....	33
Figure16: l'auto immunité peut être causée par des peptides du soi qui miment les peptides dérivés de pathogène et stimulent une réponse des cellules T.....	35 49
Figure 17 : Les lymphocytes T.....	50
Figure 18: Les lymphocytes B.....	51
Figure 19 : Les basophiles.....	51
Figure20 : Les neutrophiles.....	52
Figure 21 : Les éosinophiles.....	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les acides hydroxybenzoïques.....	07
Tableau 2 : Les acides hydroxycinnamiques.....	09

Produced with ScanTOPDF

Sommaire

Introduction	02
Chapitre : 1 les polyphénols	
I. Définition	05
II. Classification	05
II.1. Les acides phénoliques	05
II.1.1. Acide phénolique dérivés de l'acide benzoïque	
acide hydroxybenzoïques.....	05
II.1.2. Acide phénolique dérivés de l'acide cinnamique	
acide hydroxycinnamique.....	07
II.2. Les flavonoïdes	09
II.3. Les tanins	11
II.3.1. Les gallotannins	12
II.3.2. Les ellagitannins	13
II.3.3. Les tanins complexes	14
II.3.4. Les tanins condensés	14
II.4. La lignine	15
III. Propriétés des polyphénols	17
III.1. Propriété physique d'acide phénolique	17
III.2. Les propriétés des tanins	17
III.2.1. Les propriétés biologiques	17
III.2.2. Les propriétés pharmacologiques	18
III.3. Propriétés des flavonoïdes	18
III.3.1. Propriétés physico-chimiques	18
III.3.1.1. Solubilité des flavonoïdes	18
III.3.1.2. Absorption des rayonnements UV	19
III.3.2. Propriétés biologique	19
III.4. Propriétés des lignines	20
VI. Extraction des polyphénols	20
V. Les techniques d'analyses des polyphénols	21
Chapitre : 2 l'auto-immunité	
I. Définition	23
II. Les types de l'auto-immunité	23
II.1. Auto-immunité physiologique	23
II.1.1. La tolérance centrale	23
II.1.2. La tolérance périphérique	23

II.1.3.Les mécanismes d'immunorégulation complémentaires.....	23
II.2.Auto-immunité pathologique.....	23
III.Les facteurs de l'auto-immunité.....	24
III.1. Facteur lié aux HLA.....	24
III.2.Facteur lié aux peptide.....	24
III.3.Facteur lié aux hormone.....	25
III.4.Facteur lié aux stress psychologique.....	25
III.5.Facteur lié à la présence d'un foyer perturbateur.....	25
IV.Classification des maladies auto-immunes.....	25
IV.1 Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	26
IV.2.Les maladies auto-immunes systémiques.....	26
V.Les auto-anticorps.....	26
V.1 Les catégories d'auto-anticorps.....	26
V.1.1.Les anticorps anti-nucléaires.....	26
V.1.2.Les anticorps anti-tissus.....	27
V.1.3.Les anticorps anti-IgG.....	27
V.1.4.Les anticorps anti-phospholipides.....	27
V.1.5.Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires.....	27
V.2.Types d'auto-anticorps.....	29
V.2.1.Les auto-anticorps naturels.....	29
V.2.2.Les auto-anticorps induits par médicaments.....	29
V.2.3.Les auto-anticorps associés à des affection néoplasique.....	29
VI. Auto-antigènes.....	29
VII.Les mécanismes de l'auto-immunités.....	30
VII.1. La tolérance élective des cellules T.....	30
VII.1.1.Le role des médicaments sur la modification des antigènes de soi.....	30
VII.1.2.Développement d'une réaction croisée entre antigène de soi et antigène étranger.....	30
VII.1.3. Les virus.....	30
VII.2.Dysfonctionnement du système immunitaire.....	30
VII.3.Perturbation du réseau idiotypique.....	30
VII.4.Reconnaissance des antigènes séquestrés.....	31
VIII.Des infection peuvent déclencher l'auto-immunité par mimétisme moléculaire.....	32
IX.Aspect thérapeutique des maladies auto- immune.....	35
IX.1.La corticothérapie.....	35
IX.2.Les antimétabolique.....	36

IX.3.Le cyclophosphamide.....	36
IX.4.La méthotrexate.....	36
IX.5.L'azathioprine.....	36
IX.6.La cycloporine.....	36
IX.7.Les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes.....	37
XI.8.Les anticorps monoclonaux.....	
Chapitre : 3 les polyphénols et l'auto-immunité	39
1-Action anticancéreuse.....	40
2-L'effet anti-inflammatoire.....	46
3-Stress oxydatif.....	47
4-Efficace en cas d'arthrite.....	
5-Le thé vert et l'EGCG aident à éviter certaines maladies	48
Auto-immunité.....	
6-Les effets des flavonoïdes sur les cellules	48
Immunitaires.....	52
7-Les maladies chroniques.....	
8-Action sur le développement des bactéries et la prévention carie.....	52
9-Action antivirale.....	53

Produced with ScanTopdf

Produced with ScanTOPDF

INTRODUCTION

Produced with ScantOPDF

INTRODUCTION

L'art de guérir, c'est-à-dire l'art médicale et pharmaceutique, est aussi vieux que la souffrance elle-même. Le premier homme qui fut malade chercha à soulager par lui-même ses propres maux ; peu à peu les individus par esprit de solidarité tentèrent de s'entraider en se faisant profiter mutuellement de leurs expériences et leurs observations. Puis, le rôle de guérisseur devint fonction ; dans toutes les civilisations naissantes, cette fonction fut accaparée par les représentants des religions qui trouvaient ainsi l'occasion d'augmenter la puissance de leur pouvoir occulte.

Les plus anciens documents datent de 3500 ans avant l'ère chrétienne et se trouvent dans des recueils qui montrent la multitude des drogues déjà employées sous des formes variées (infuses, vin, poudre, pilule, baume, onguent). Plus tard, les sectes philosophiques qui s'adonnaient aussi aux recherches spéculatives s'intéressèrent à la médecine (physiologie, thérapie). Hérophile (570 avant J.-C.), Pythagore (540 avant J.-C.) illustrèrent des données précises de leurs observations personnelles. Hippocrate fut un des premiers médecins ambulants (400 avant J.-C.) et apporta une méthode scientifique basée sur l'expérience. Pendant les siècles qui suivirent, la domination arabe qui s'étendit à l'orient amena une révolution dans la pensée (Géber 570, Albucasis 980, ...) avec l'étude des médicaments simples et composés, et rénouvèrent la pharmacie galénique pendant la Renaissance, et jusqu'au 18^{ème} siècle, les sciences naturelles furent un peu délaissées en faveur de l'alchimie. Mais bientôt l'étude des végétaux retrouva son importance grâce aux apothicaires du 17^{ème} siècle au 18^{ème} siècle, qui représentent les travaux de Théophraste et Dioscoride, et dont l'un parmi tant d'autres (Nicolas Houel) fut célèbre, il créa le premier jardin botanique et l'observation fortuite des effets des produits naturels, végétaux en particulier, sur le cours des maladies continua la source unique du progrès thérapeutique. Ainsi la pharmacie galénique fut à l'honneur, en particulier avec l'apparition des codex, les livres de pharmacies, et l'enrichissement de la thérapie.

En outre, l'étude approfondie et le développement introduisirent les notions de phytothérapie et de pharmacognosie, avec la découverte de nouveaux médicaments à l'instar de l'ascension du domaine médical dans les différentes spécialités qui le compose. Ainsi donc, c'est dans ce contexte que fut redécouvert les polyphénols comme une nouveauté pharmaceutique à partir du moment où elle fut rendue à elle-même en tant que molécule

organique dotée d'une pharmacologie du fait de sa pharmacodynamique, son interférence ou ses interactions, de sa pharmacocinétique et de ses effets indésirables, a fin de combattre la maladie auto-immune dans la dimension préventive et curative en santé publique.

Afortiori, dans ce tumulte scientifique approfondi, nous avons découvert la véritable nature de ce substrat support de cette molécule et ses dérivés dans la cellule végétale si organisée et que nous ignorions jusqu'alors, c'est une véritable révolution dans la pharmacologie moderne.

Les polyphénols sont des substances existant à l'état de substrats dans la matière végétale issue du métabolisme de la plante.

La redécouverte par l'étude approfondie de cette matière, met en évidence d'innombrables fonctions à caractère thérapeutique, conservateur, protecteur contre les maladies auto-immunes, ce qui par conséquent lui confère le pouvoir de médicament de choix dans le protocole de la prévention et le traitement des pathologies auto-immunes.

Chapitre I

les polyphenols

Produced with Scantopdf

I. Définition :

Découvert à l'état impur par *Johann Rudolf Glauber* en 1650 à partir de la distillation du goudron de houille (1). Les polyphénols sont des petites molécules organiques, des familles des substances chimiques largement distribuées dans le règne végétal.

Ces composés sont les produits du métabolisme secondaire des plantes (2).

Ils sont caractérisés par la présence des plusieurs groupement phénoliques associées en structures plus ou moins complexes généralement de haut poids moléculaires et la présence d'un cycle benzénique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles (3).

II. Classification :

Les polyphénols se trouvent dans toutes les parties des plante, Ils regroupent une multitude de compose et représentent des groupes les plus importants distribués dans les végétaux. On peut les classer en 4 familles principales :

L'acide phénolique, les flavonoïdes, les tanins, les lignines (4).

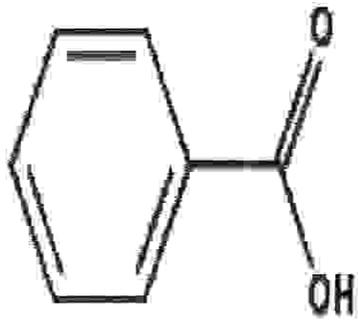
II.1 Les acide phénolique:

Acide phénolique (ou acide phéno) est un composée organique possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. La pratique courant en phytochimie consiste à réserver ce terme aux dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (3).

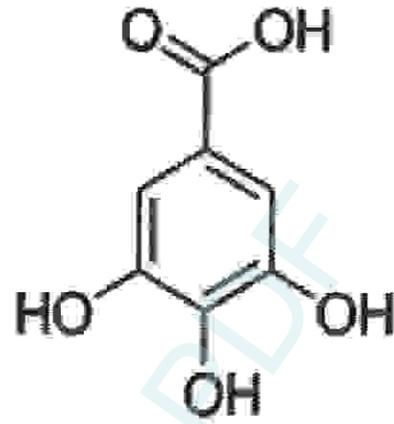
II.1.1. Acide phénolique dérivés de l'acide benzoïque, hydroxybenzoïque:

Les acides benzoïques sont formés d'un squelette à sept atomes de carbones (de type c6-c1). Ils sont principalement représentés par:

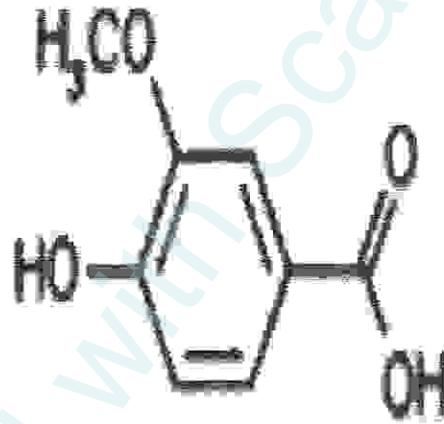
- Les acides p-hydroxybenzoïques,
- Les acides protocatéchiques,
- Les acides cyringiques,
- Les acides Salicyliques
- Les acides o-hydroxybenzoïques
- Les acides gentisiques.
- Les acides galliques
- Les acides vanilliques (5)



Acide benzoïque (non phénolique)



acide gallique



Acide vanillique

Figure 1 : les structures chimiques d'acide benzoïque (5).

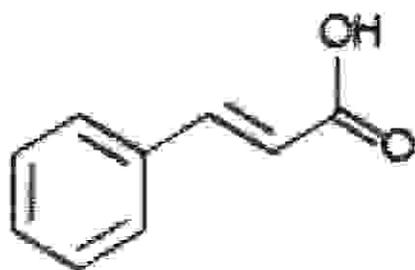
Acides hydroxybenzoïques					
	R1	R2	R3	R4	Formule
Acide parahydroxybenzoïque	H	H	OH	H	
acide protocatéchique	H	OH	OH	H	
acide vanillique	H	OCH ₃	OH	H	
acide gallique	H	OH	OH	OH	
acide syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	
acide salicylique	OH	H	H	H	
acide gentisique	OH	H	H	OH	

Tableau 1: les acides hydroxybenzoïques(5).

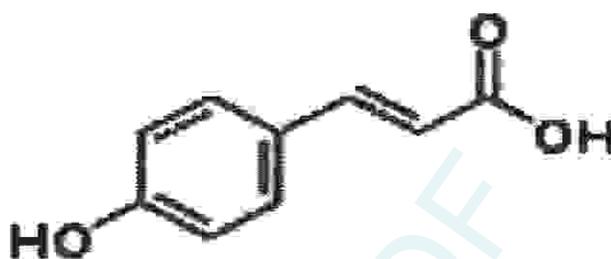
II.1.2 acide phénolique dérivés de l'acide cinnamique (Acide hydroxycinnamique) :

Ces acides possèdent une structure du type C₆-C₃ (5), Ils appartiennent à la grande famille des phénolpropanoïdes, les hydroxyles phénolique OH de ces dérivés peuvent aussi être méthylés (-O-CH₃) (6).

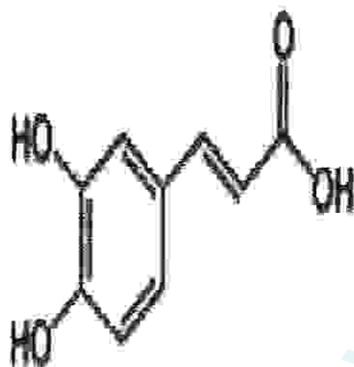
- Acide paracoumarique
- Acide caféique
- Acide férulique
- Acide sinapique



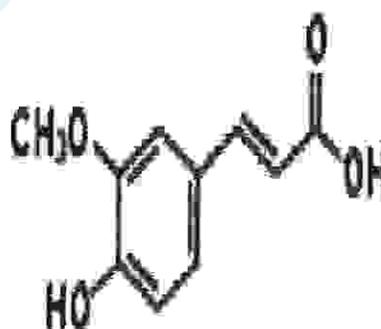
Acide cinnamique
(Non phénolique)



Acide paracoumarique



Acide caféique



Acide férulique

Figure 2 : les structures chimiques d'acide cinnamique(6)

Acides hydroxycinnamiques				
	R1	R2	R3	Formule
acide paracoumarique	H	OH	H	
acide caféique	OH	OH	H	
acide férulique	OCH ₃	OH	H	
acide sinapique	OCH ₃	OH	OCH ₃	
E-anéthole	H	OCH ₃	H	
acide 3,4-diméthoxycinnamique	OCH ₃	OCH ₃	H	

Tableau 2 : les acides hydroxycinnamiques(6).

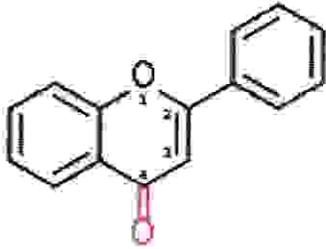
II.2. Les Flavonoïdes :

Les flavonoïdes (ou bioflavonoïdes) sont des métabolites secondaires des plantes partageant tous une même structure de base formée par deux cycles aromatiques reliés par trois carbones: C6-C3-C6.

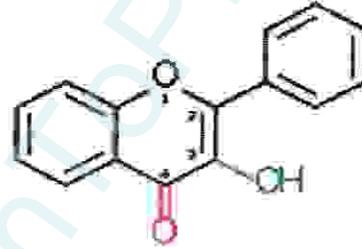
Les dérivés de flavonoïdes sont :

- Les flavaniques.
- Les anthocyanosides.
- Les isoflavonoïdes.
- Les flavones.
- Les flavonols.
- Les dihydroflavonols (flavanonol).
- Les flavanones.
- Les aurones.
- Les chalcones.
- Les dihydrochalcones.

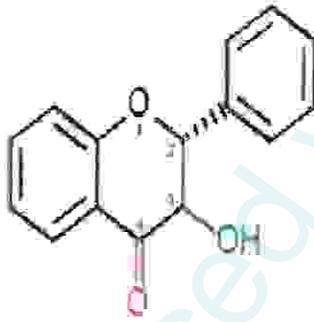
Les flavonoïdes présentent un squelette de base à 15 atomes de carbone, fait de deux cycles benzéniques C_6 reliés par une chaîne en C_3 . Le pont à 3 carbones entre les deux phényles forme généralement un troisième cycle pyrone. La distinction des sous-classes se fait sur la conformation de cette structure centrale C. On peut distinguer notamment dans les flavonoïdes (6).



FLAVONE



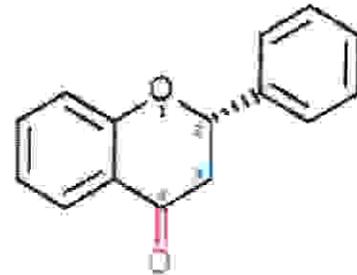
FLAVONOL



DIHYDROFLAVONOL

ou

FLAVANONOL



FLAVANONE

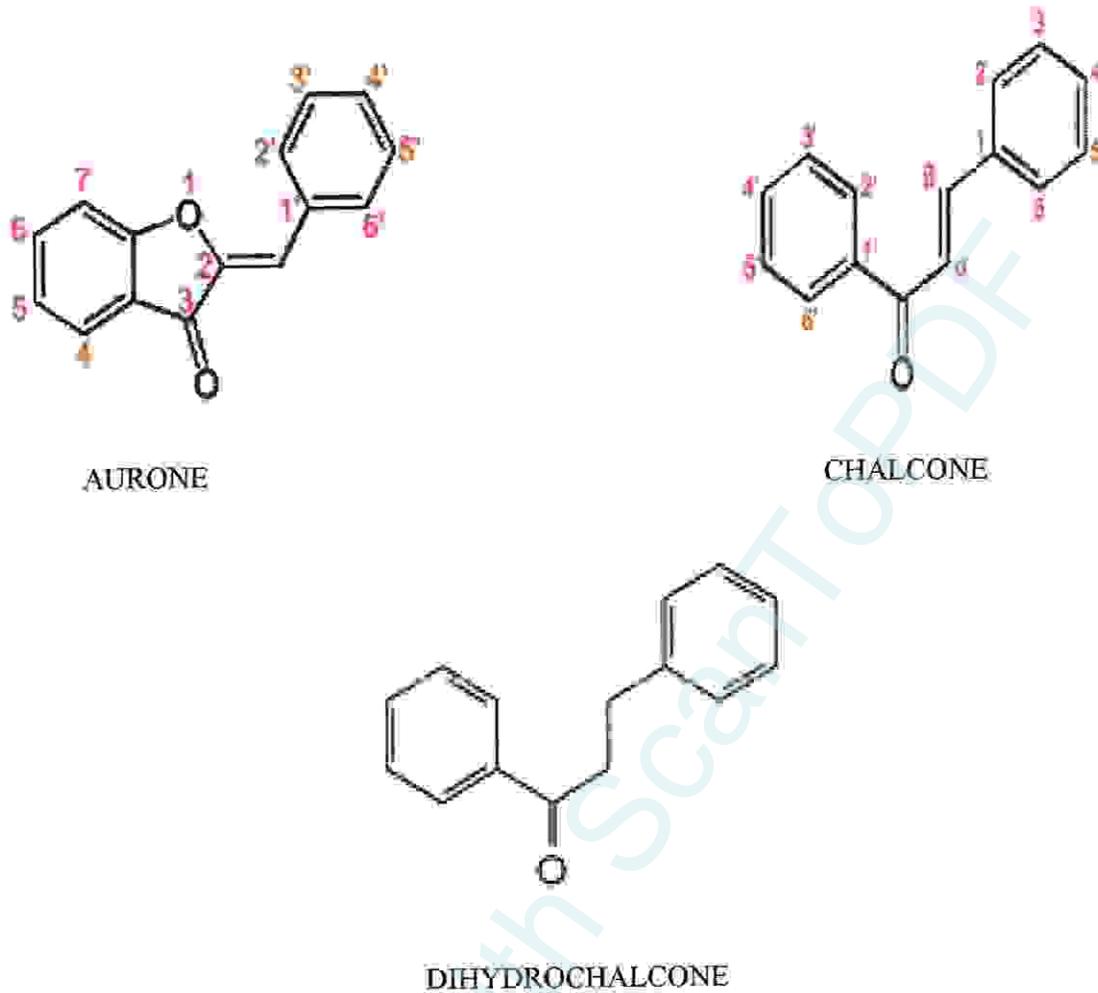


Figure 3 : les structures chimiques et les différentes classes des flavonoïdes(6).

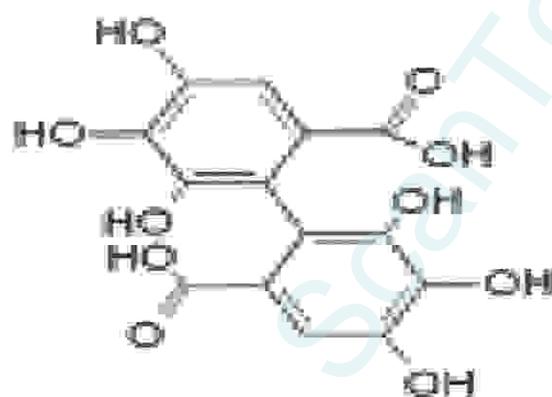
II.3. Les tanins:

Les tanins sont des substances naturelles phénoliques qui peuvent précipiter les protéines à partir de leurs solutions aqueuses. Ce sont des métabolites secondaires des plantes supérieures que l'on trouve dans pratiquement toutes les parties des végétaux.

Ils sont constitués soit de polyol (glucose le plus souvent), ou de catéchine ou de triterpénoïde auquel sont attachés des unités galloyles (ou leurs dérivés) soit d'oligomères ou polymères de flavanols (6).

- Les quatre classes des tanins selon leurs structures chimiques:

2. Les ellagitanins: (ou tanins ellagiques) sont formés autour d'un sucre (glucose ou polyol dérivé du D-glucose) comportant plusieurs liaisons esters d'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) (ou de ses dérivés DHHDP, acide chébulique). Ils sont produits à partir des gallotanins par couplage oxydatif C-2-C-2' d'au moins deux unités galloyles. Avec plus de 500 composés, les ellagitanins forment le groupe le plus important de tanins. Après hydrolyse des liaisons ester, les acides diphéniques libérés se réarrangent spontanément en acide ellagique stable(7).



HHDP

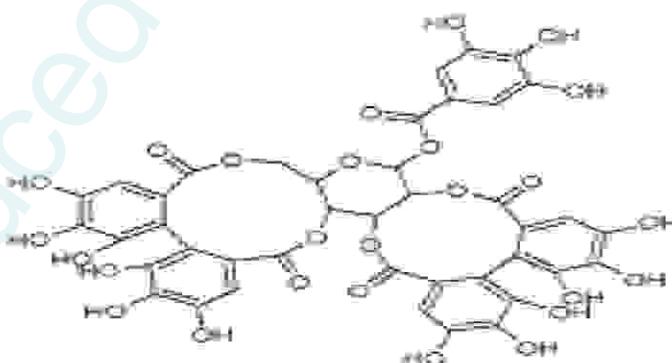
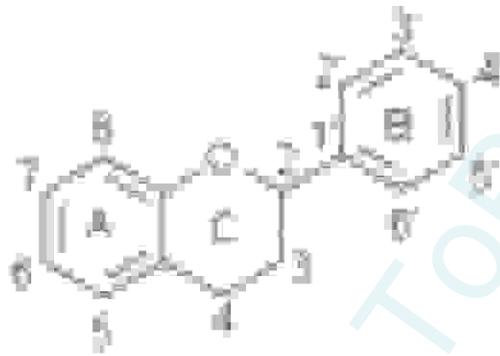
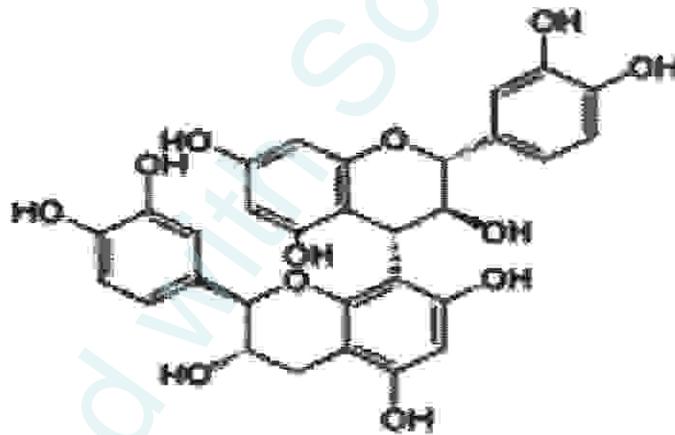


Figure 5. les structures chimiques des ellagitanins(7).

4→8 ou 4→6. Ils sont non hydrolysables mais traités à chaud par un acide, ils se dégradent en pigments colorés formés d'anthocyanidols(7).



Numérotation des flavanols



Procyanidol B-3, dimère Catéchol-(4 α →8)-catéchol

Figure 7: les structures chimiques des tanins condensés(7).

II.4. La lignine:

La lignine (du latin lignum qui signifie bois) est une molécule précurseur est la phénylalanine, et des principaux composants du bois avec la cellulose, la lignine est présente principalement dans les plantes vasculaires(8).

II.4.1. Structure chimique:

Les lignines sont des polymères de monolignols. Il existe au moins trois types de monomères différents :

1. Alcool coumarylique: appelé unité H (hydroxyphényle), sans groupe méthoxyle.
2. Alcool coniférylique: appelé unité G (guaïacyle), à un groupe méthoxyle.
3. Alcool sinapyle: appelé unité S (syringyle), à deux groupes méthoxyle(9).

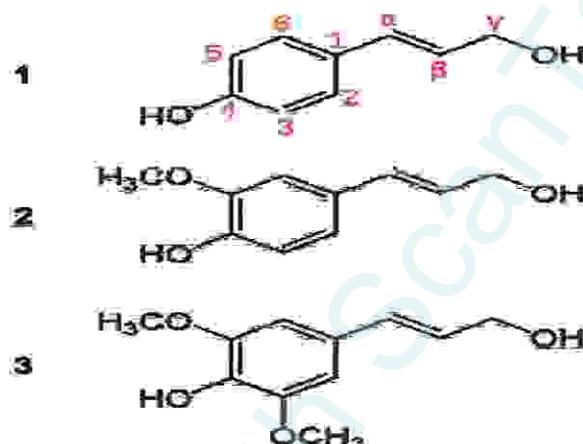


Figure 10 : les trois types monomères différents des lignines(9).

III. Les propriétés des polyphénols:

Chaque famille des polyphénols possède des propriétés différentes :

III.1. Propriétés physiques des acides phénoliques:

Acide phénolique à une constante cryoscopique de $6,84^{\circ}\text{C}^{\circ}\text{Kg/mol}$ et une constante molale ébullioscopique de $3,54^{\circ}\text{C}^{\circ}\text{Kg/mol}$. De couleur blanche à l'état pur. Il a tendance à s'oxyder légèrement au contact de l'air pour donner des traces de quinones qui le colorent en rose, puis en rouge(1).

III.2. Les propriétés des tanins:

III.2.1. Les propriétés biologiques:

Les tanins sont capables de former des complexes avec les macromolécules et particulièrement avec des protéines. La combinaison avec le collagène de la peau est à l'origine du tannage, celle avec les glycoprotéines de la salive est à l'origine de la sensation d'astringence.

III.2.2. Les propriétés pharmacologiques:

Plusieurs observations chez les humains comme chez les animaux de laboratoires suggèrent que les tanins exhibent un large spectre de propriétés pharmaceutique, thérapeutiques et chimioprotectrices dues à leurs propriétés antiradicalaires.

En effet, les tanins protègent contre les toxicités induites par différents agents (hydrogène peroxyde, acetaminophène, extraits contenus dans la fumée du tabac...) contre l'hypercholestérolémie et les changements de la formule sanguine.

Ils jouent aussi un rôle dans la prévention contre les deux formes de mort cellulaire connues ; apoptose et nécrose, diminuant ainsi les dommages causés dans l'ADN lors de ces deux derniers.

L'action cytoprotectrice des proanthocyanidines est supérieure à celle des vitamines C, B et bêta-carotène (7).

III.3. Les propriétés des flavonoïdes:

III.3.1. Propriétés physico-chimiques:

1.1. Solubilité des flavonoïdes

En présence d'un solvant, la structure du flavonoïde pourrait être différente suite aux interactions suivantes (10) :

- des interactions de type hydrophobe avec les solvants apolaires concernant les cycles aromatiques (A et B) et les substituants carbonés aliphatiques ;
- des interactions dipolaires entre les solvants polaires et les groupes fonctionnels des flavonoïdes (carbonyle, éther, ester, hydroxyle) ;
- des liaisons hydrogènes entre le solvant (eau, alcool, amine) et les divers groupes donneurs ou accepteurs de ce type de liaison présent sur le flavonoïde ;

- des interactions de type électrostatique entre les groupes hydroxyles et carboxyliques ou pour les anthocyanes à certain pH.

Les différences structurales au sein d'une même famille sont tellement importantes qu'il est difficile d'estimer la solubilité d'un composé dans un solvant. Toutefois, la solubilité des flavonoïdes dans l'eau et dans des solvants très apolaires est faible et dépendante du pH (11).

1.2. Absorption des rayonnements UV

L'action des flavonoïdes dans les plantes résulte en partie de leur effet filtre et de leur forte absorption dans le domaine UV du spectre (23, 24). Les spectres UV des flavonoïdes exhibent deux bandes d'absorption principales dans la région 240-400 nm. La bande I (300-395 nm) est considérée comme étant associée à l'absorption de la partie cinnamoyl (noyau B) du flavonoïde et la bande II (240-280 nm) à celle de la partie benzoyl (12).

III.3.2. propriétés biologiques: les flavonoïdes caractérisées par:

- **Renforcement de la résistance des capillaires :** c'est la première propriété reconnue aux flavonoïdes, sont capables de diminuer les perméabilités des capillaires et de renforcer leur résistance(6).
- **Activités antioxydants:** les flavonoïdes agissent principalement comme antioxydants primaires, en stabilisant les radicaux peroxydes mais ils peuvent aussi désactiver les espèces oxygènes réactives. inhiber la lipoxygénase(13).
- **Interactions avec les facteurs de transcription:** les flavonoïdes peuvent moduler l'expression de nombreux gènes régulés par les facteurs de transcription NF-KB(13)
- **Inhibiteurs enzymatiques:**

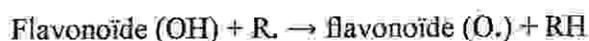
L'inhibition des enzymes par les flavonoïdes concerne plusieurs classes. Il s'agit des hydrolases, les oxydoréductases, ADN synthétases, ARN polymérase, phosphatases, protéine kinases, oxygénases, amino acide oxydases (14). Dans le cas des oxygénases, plusieurs mécanismes d'inhibition ont été proposés :

- le piégeage des radicaux libres générés au cours du mécanisme réactionnel de l'enzyme (l'activité anti-radicalaire des flavonoïdes)
- le flavonoïde peut remplacer le co-facteur et empêcher son recyclage en raison de leur analogie structurale

- la complexation de Fe^{2+} et Cu^{2+} par les flavonoïdes. Ces ions métalliques sont essentiels à l'activité catalytique de l'enzyme(12).

- **Propriétés antiradicalaires :**

Les flavonoïdes sont capables de piéger les radicaux libres en formant des radicaux flavoxyles moins réactifs, (14) parce qu'ils ont une structure qui leur permet de piéger les radicaux libres en les neutralisant par fixation de deux atomes d'hydrogène fournis par deux fonctions thiols. Selon la réaction suivante:



Les radicaux libres apparaissent dans plusieurs situations, telles que:

- l'anoxie: qui engendre la production de l'anion superoxyde ($O_2\cdot^-$)
- l'inflammation : qui correspond à la production d'anions superoxydes ($O_2\cdot^-$) par la NADPH oxydase membranaire des leucocytes activés, et, par dismutation, à celle du très réactif radical hydroxyle ($OH\cdot$)

- et l'auto-oxydation des lipides : c'est au cours du stress oxydant que les espèces radicalaires, libres de tout contrôle, vont attaquer des cibles bioactives telles que les protéines, altérant ainsi les récepteurs cellulaires et les enzymes, les acides nucléiques, les lipides, notamment les particules de LDL de l'intima vasculaire

Les flavonoïdes inactivent stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont capables de chélater les ions métalliques qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles ($OH\cdot$) (12)

III.4. propriétés des lignines:

La lignine se dépose dans la paroi secondaire de certaines cellules végétales, leur conférant ainsi une meilleure solidité, car la lignine est très résistante à la compression. De plus, la lignine possède un pouvoir d'imperméabilisation des cellules, du fait de son hydrophobicité. On trouve ainsi des parois imprégnées de lignine (lignifiées) dans les cellules de tissus servant au soutien de la plante (sclérenchyme) ou au transport de l'eau et des sels minéraux (xylème) (15).

En règle générale, les cellules lignifiées, devenues imperméables, ont perdu leur cytoplasme et n'acquiescent leur rôle dans les végétaux qu'une fois morts(16).

VI. Extraction des polyphénols:

L'extraction des polyphénols est réalisée selon le protocole suivant:

1. Pour l'extraction des polyphénols de la pulpe et des feuilles:

- Peser 1g de matière végétale
- Broyage dans la glace avec 4ml d'acétone/eau (3v:v)
- Filtration ou centrifugation 400rpm pendant 15 min
- Récupération du filtrat ou du surnageant
- Evaporation de l'acétone dans le système rotavap a60c⁰
- Conservation de l'extrait phénolique a-20c⁰ et a l'abri de la lumière pour une utilisation ultérieure.

2. Pour l'extraction des poly phénols de la solution :

- Mélanger 1ml de la solution avec 3ml d'acétone pure
- Incuber dans la glace pendant 15 min
- Centrifugation 15min a 4000rpm
- Récupérer le surnageant et évaporer l'acétone dans le système rotavap a60 c⁰.
- Relaver le culot (protéine) avec de l'acétone 100porsent
- Centrifugation 15 min a400rpm
- Jeter le surnageant, sécher le culot pour enlever les traces d'acétone et resuspendre les protéines dans de l'eau distillée
- Conserver l'extrait phénolique, les protéines ainsi que l'extrait brut a20c⁰(17)

V. les techniques d'analyses des polyphénols :

Les techniques d'analyses des polyphénols les plus utilisés sont :

Chromatographies sur couches minces(CCM)

Chromatographies sur colonnes

Chromatographies liquide à hautes pression. (HPLC)

Chapitre II

L'auto-immunité

Produced with [scantopdf](http://www.scantopdf.eu)

III. Les facteurs de l'auto immunité :

Le déclenchement est probablement multifactoriel :

III.1. facteur lié au HLA :

Le système HLA ou L-A système (de l'anglais Human Leucocyte Antigens)

Est le principal système faisant intervenir des antigènes (éléments non reconnus par l'organisme, donc considérés comme étrangers) dont dépend le succès d'une greffe. Découvertes en 1958 par Jean Dausset (qui obtint pour cela le prix Nobel de médecine en 1980). (20)

La région HLA est située sur le bras court du chromosome 6 au sein d'un complexe dit (complexe majeur d'histocompatibilité), (21) elle correspond à environ 1/1000 du génome humain. Parmi les nombreux locus appartenant à cette région, six seulement nous intéressent :

* Les locus HLA-A, B et C qui portent les gènes HLA de classe I (contrôle des structures)

! Les locus HLA-DR, DQ et DF qui portent les gènes HLA de classe II (contrôle des fonctions).

On a pu dire que le système HLA était presque aussi discriminant que les empreintes digitales.

Dans leur grande majorité, les maladies auto-immunes présentent des associations avec le système HLA. Ceci veut dire qu'un ou plusieurs gènes HLA sont nettement plus fréquents chez les sujets atteints de la maladie que chez les sujets indemnes. (20)

III.2. Facteur lié aux peptides:

On ne trouve des peptides que dans les êtres vivants. Puisque nous avons écarté les peptides du patient, les suspects se rangent en plusieurs catégories: parasites, mycoplasmes, virus, bactéries, produits chimiques (médicaments ou implants), vaccins et aliments (ceux-ci proviennent des animaux et des végétaux qui sont des êtres vivants).

Pour pénétrer dans l'organisme humain, les peptides exogènes doivent traverser, soit la peau, soit une muqueuse. Or la peau et la plupart des muqueuses sont trop épaisses, trop étanches. Les deux seules muqueuses fragiles, parce qu'elles sont immenses et très minces, sont les alvéoles pulmonaires et l'intestin grêle. Dans les alvéoles pulmonaires ne pénètrent que peu de bactéries ou d'allergènes peptidiques (ex. : la « maladie du poumon de fermier »). Par contre, l'intestin grêle contient une flore abondante et variée, avec environ 500 espèces de bactéries, et les aliments en cours de digestion. Cependant, malgré son immensité (600 mètres carrés) et sa minceur (1/40 de millimètre), la muqueuse normale ne laisse passer que de petites molécules

et très peu de grosses molécules. La traversée de peptides de 9 à 17 acides aminés en quantité suffisante ne peut avoir lieu que si l'intestin grêle est devenu trop perméable. (22)

III.3. facteur lié aux hormones :

Il est frappant de constater que la majorité des maladies auto immunes, celles qui sont associées à HLA-DR ont une nette prédominance féminine.

Ainsi la proportion des femmes par rapport aux hommes est de :

- * 4 contre 1 dans la polyarthrite rhumatoïde.
- * 8 contre 1 dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- * 10 contre 1 dans le lupus érythémateux disséminé.
- * 1 pour 3 dans la spondylarthrite ankylosante (HLA-B)

Ceci suggère l'intervention de facteurs hormonaux. Ils agissent vraisemblablement en favorisant ou en défavorisant l'expression aberrante des molécules HLA-DR sur les cellules cibles de la réponse auto-immune. (22)

III.4. facteur lié au stress psychologique :

Dans les MAI associées à HLA-DR, on retrouve très souvent un stress qui a précédé de peu l'épisode initial et les poussées ultérieures. Un interrogatoire attentif découvre ce stress au moins 80 fois sur 100 dans la polyarthrite rhumatoïde et 90 fois sur 100 dans la maladie de Basedow (ROSCH 1993).

L'agression qui a entraîné le stress est très variable : maladie ou décès d'un être cher, mésentente familiale, pressions subies dans l'exercice professionnel, échec sentimental, infection bactérienne ou virale, dépense physique ou intellectuelle excessive, etc... On rencontre aussi bien des agressions brutales que de petites agressions chroniques. (22)

III.5. facteur lié à la présence d'un foyer perturbateur :

La présence de micro irritations chroniques ("foyer perturbateur" de la neural thérapie) d'origine dentaire (50% des cas), sinusiennes, gynécologique ou cicatricielle, va faire remonter une information nociceptive et induire des phénomènes inflammatoires chroniques (souvent à distance du foyer).

Une maladie auto immune mal contrôlée devra donc bénéficier d'un bilan de ces éventuels foyers (panoramique dentaire indispensable) qui créent une sorte d'"auto-allumage" des phénomènes immuns. (22)

IV. classification des maladies auto immunes:

IV.1. les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :

Sont caractérisées par des lésions limitées a un tissu, secondaires a une réaction immunitaire dirigée contre des auto antigènes dont la distribution est limitée a ce tissu (ou un petit nombre de tissus). (23)

- diabète de type I
- thyroïdite auto-immune
- hépatopathies auto-immunes
- myasthénie
- maladies bulleuses auto-immunes
- vitiligo, uvéite auto-immune
- rétinite auto-immune
- cytopénies auto-immunes

IV.2.les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes :

Sont caractérisées par des lésions plus étendues, secondaires a une réaction auto-immune dirigée contre des autoantigènes de distribution ubiquitaire. (23)

- Lupus systémique
- syndrome de Gougerot-Sjögren
- polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie
- polymyosite et dermato-polymyosite
- connectivite mixte
- vascularite primitive
- polychondrite atrophiante

V.Auto- anticorps:

La réaction auto-immune se produit par l'intermédiaire des cellules de l'immunité (essentiellement les lymphocytes T) et par des anticorps, sécrétés par les lymphocytes B.

On appelle ces anticorps des auto-anticorps puisqu'ils sont spécifiquement dirigés contre des composants du « soi ». (24)

V.1.Les catégories d'auto- anticorps :

V.1.1.les anticorps antinucléaires:

Ils sont des marqueurs des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus(24)

V.1.2.les anticorps anti tissus ou anti cellules :

Ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (24)

V.1.3.les anticorps anti-IgG :

Par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes(24)

V.1.4.les anticorps antiphospholipides:

Ce sont les marqueurs du syndrome des anti phospholipides qui peut être primitif ou secondaire(24)

V.1.5.les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires :

Ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (24)

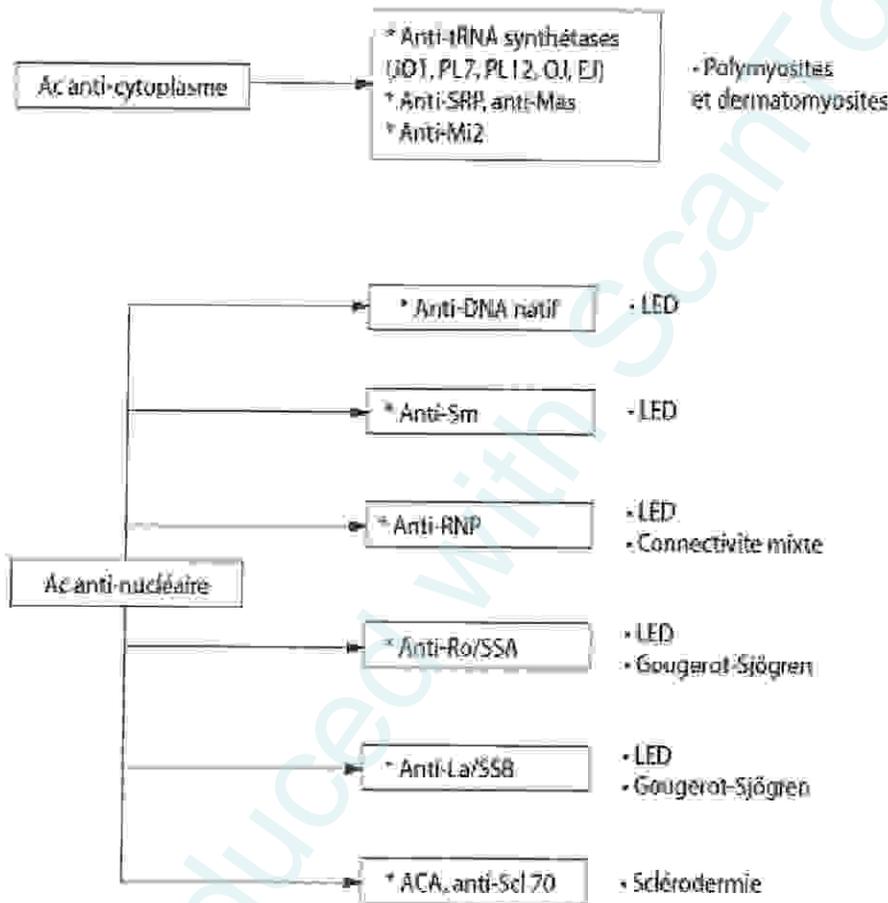


Figure 11: valeur diagnostique des auto-anticorps antinucléaires et anti cytoplasmes dans les principales maladies auto immunes systémiques. (24)

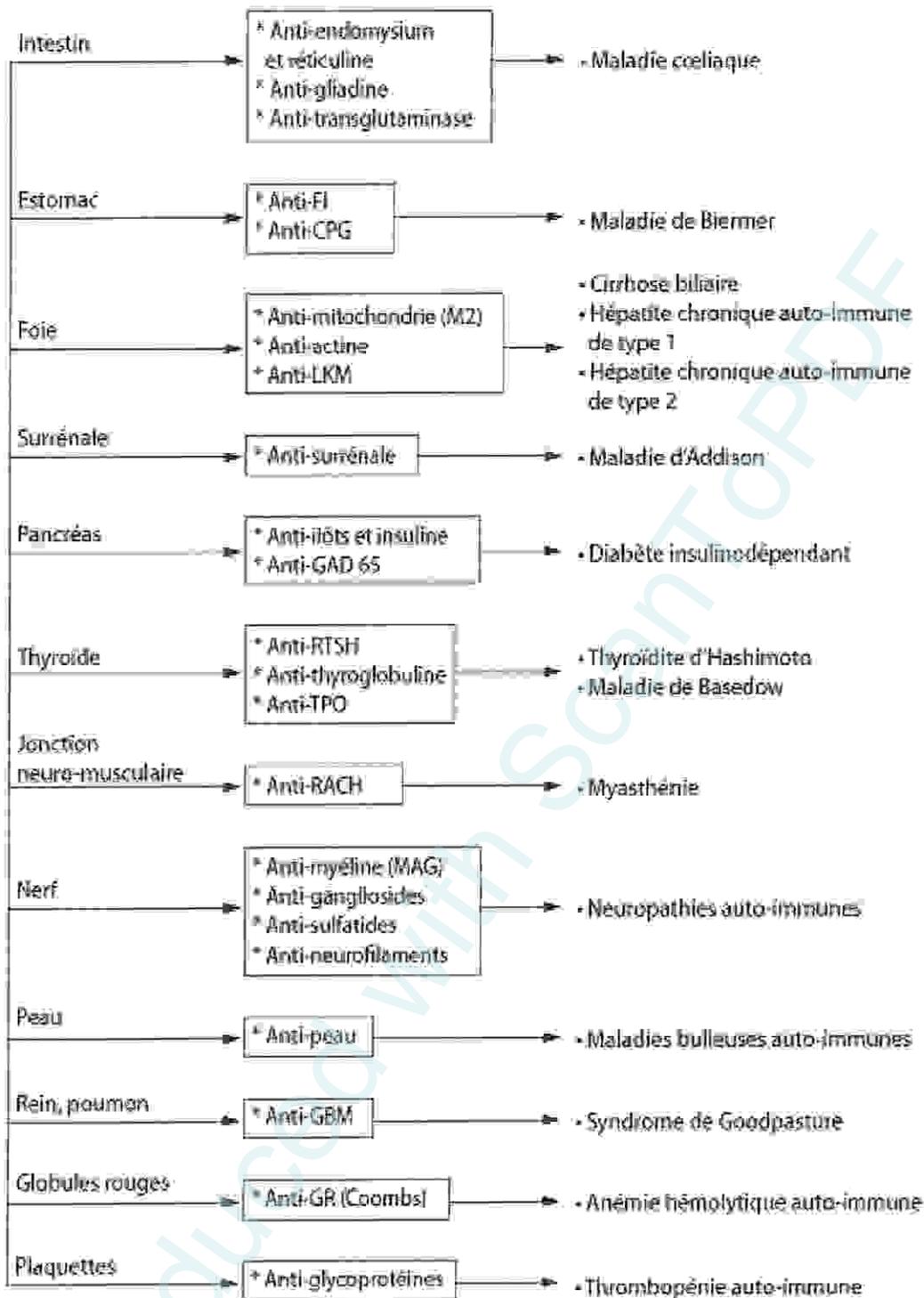


Figure 12: valeurs diagnostiques des principaux auto-anticorps antinucléaires et anticytoplasmes dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organes. (24)

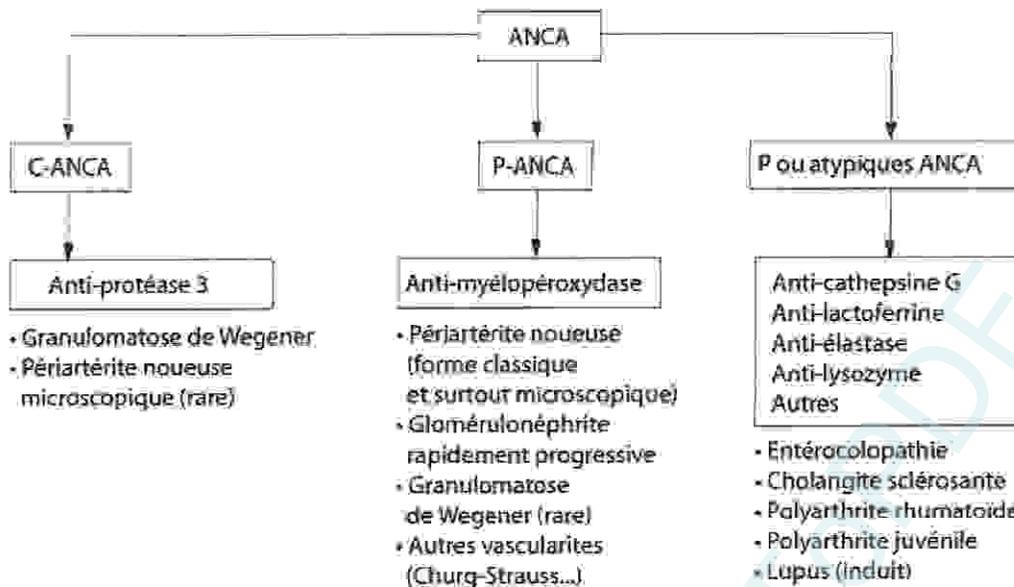


Figure 13: valeur diagnostique des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires. (24)

V.2.Type d'auto-anticorps :

Tous les auto-anticorps ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune: (25)

V.2.1 les auto-anticorps naturels :

Dans certaines circonstances inflammatoires non spécifiques, ils peuvent être produits en grande quantité et devenir détectables par des tests standard (par exemple, anti-thyroglobuline, antiphospholipides, facteurs rhumatoïdes, etc.) (25)

V.2.2.les auto-anticorps induits par les médicaments :

Des b-bloquants, des anti-épileptiques et des anti-hypertenseurs peuvent, par exemple, induire ces auto-anticorps qui sont surtout des anti-histones ; associés à des signes cliniques, ils définissent un lupus induit (25)

V.2.3.les auto-anticorps associés à des affections néoplasiques :

Ils sont différents de ceux qui caractérisent les maladies auto-immunes ; certains auto-anticorps sont très spécifiques d'une maladie auto-immune comme les anti-ADN natifs et anti-Sm du lupus systémique et les anti-protéinase 3 de la maladie de Wegener. (25)

VI.Autoantigène :

Ce sont les antigènes du soi, c'est-à-dire les glycoprotéines du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), présentes sur la membrane de toutes nos cellules à noyau, et celles présentes sur la membrane de nos hématies ou globules rouges, qui déterminent le groupe

sanguin et le facteur rhésus. Normalement, notre système immunitaire n'attaque pas les autoantigènes, sauf dans le cas des maladies auto-immunes. (26)

VII. Les mécanismes de l'auto immunité (Mécanismes de rupture de tolérance) :

VII.1. La tolérance élective des cellules T :

VII.1.1. Le rôle des médicaments sur la modification des antigènes de soi :

Une modification de la molécule d'auto-Ag explique l'AI observée après certains médicaments. Exp : l'alpha méthyl dopa entraîne une anémie hémolytique en se fixant sur les GR, il modifie leur antigène et provoque une réaction immunitaire contre ces antigènes modifiés. (27)

VII.1.2. Développement d'une réaction croisée entre antigène du soi et antigène étranger :

La pénétration d'un antigène étranger qui ressemble à un antigène du soi, entraîne la production d'anticorps qui reconnaissent et causent la destruction des 2 antigènes = réaction croisée. C'est le cas des Sd (gonjérot-sjogren) post(27) streptococciques RAA (rhumatisme articulaire aigu) et GNA (glomérulonephrite aiguë).

VII.1.3. Les virus :

En faisant apparaître des néo-antigènes à la surface des cellules de l'hôte, pourraient être responsables de phénomènes auto-immuns. Exp : SEP (sclérose en plaque) et DID (diabète insulino dépendant). (27)

VII.2. Dysfonctionnement du système immunitaire :

Il peut s'agir de :

- Perte de la fonction T suppressive : expliquerait l'emballement des cellules B.
- Fonctionnement excessif des cellules T Helper
- Hyperactivité intrinsèque du lymphocyte B. (27)

VII.3. Perturbation du réseau idiotypique :

La pénétration d'un antigène entraîne la formation d'un anticorps spécifique qui, lui-même, se comporte comme un antigène. On aura un anticorps₂ dirigé contre cet anticorps₁ et ainsi de suite (anticorps₃ anti anticorps₂ ; anticorps₄ anti anticorps₃...)

L'anticorps₂ entraîne un feedback négatif sur l'anticorps₁ et c'est ainsi pour les autres anticorps. Ce qui entraîne

l'arrêt de la réponse immune à une certaine limite.

Donc le réseau idiotypique a un rôle régulateur, sa perturbation par manque d'un auto-anticorps anti

idiotype peut entraîner l'emballement de la réponse immunitaire humorale.(27)

Les récents de certaines maladies auto-immunes reposent sur l'injection de l'anticorps anti-idiotype manquant.(27)

VII.4.Reconnaissance des antigènes séquestrés (théorie des clones interdits):

Chez le fœtus, les clones de lymphocytes immatures reconnaissant les auto-antigènes seraient détruits et éliminés. Seuls échapperaient à cette élimination les clones de lymphocytes dirigés vis-à-vis d'autoantigène séquestrés. Ces antigènes séquestrés une fois introduits dans la circulation pourraient donner lieu à une réponse immunitaire.

Autrefois, plusieurs Sd auto-immuns étaient attribués à ce mécanisme : stérilité par anticorps anti-Spz,

Anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-myéline, anticorps anti-DNA,....

Actuellement une seule maladie est retenue dans cette catégorie : uvéite phaco-anaphylactique.(27)

Les différents mécanismes de tolérance centrale (rouge) ou périphérique (bleu) sont représentés dans la figure 14. Les lymphocytes T (LT) allo-réactifs impliqués dans le rejet de greffe correspondent principalement à des LT Th1 (producteur de cytokines inflammatoires IFN-alpha, TNF-alpha..) et des LT CD8+ cytotoxiques (CTL). Ces lymphocytes T allo-réactifs peuvent être rendus inactifs par délétion centrale (lors de la sélection thymique) ou périphérique (effet "Vêto" ou par mort induite par activation), par anergie et par l'expansion concomitante de lymphocytes T régulateurs produisant de l'IL-10 (Lymphocytes Tr1) et/ou TGFbeta (Lymphocytes Th3), ou suppresseurs CD4+CD25+ . Les LT allo-réactifs peuvent aussi ne pas "voir" les allo-antigènes (Ignorance). L'interaction lymphocyte T allo-réactif/allo-antigène peut aussi conduire à une production "inappropriée" de cytokines Tr1, Th3 ou Th2 (déviation immune). Ce dernier mécanisme n'est pas forcément associé à une tolérance du greffon. Les mécanismes aboutissant à la mort de la cellule allo-réactive (délétion, mort induite par activation) paraissent plus robustes (car irréversibles) que les autres mécanismes de tolérance (27)

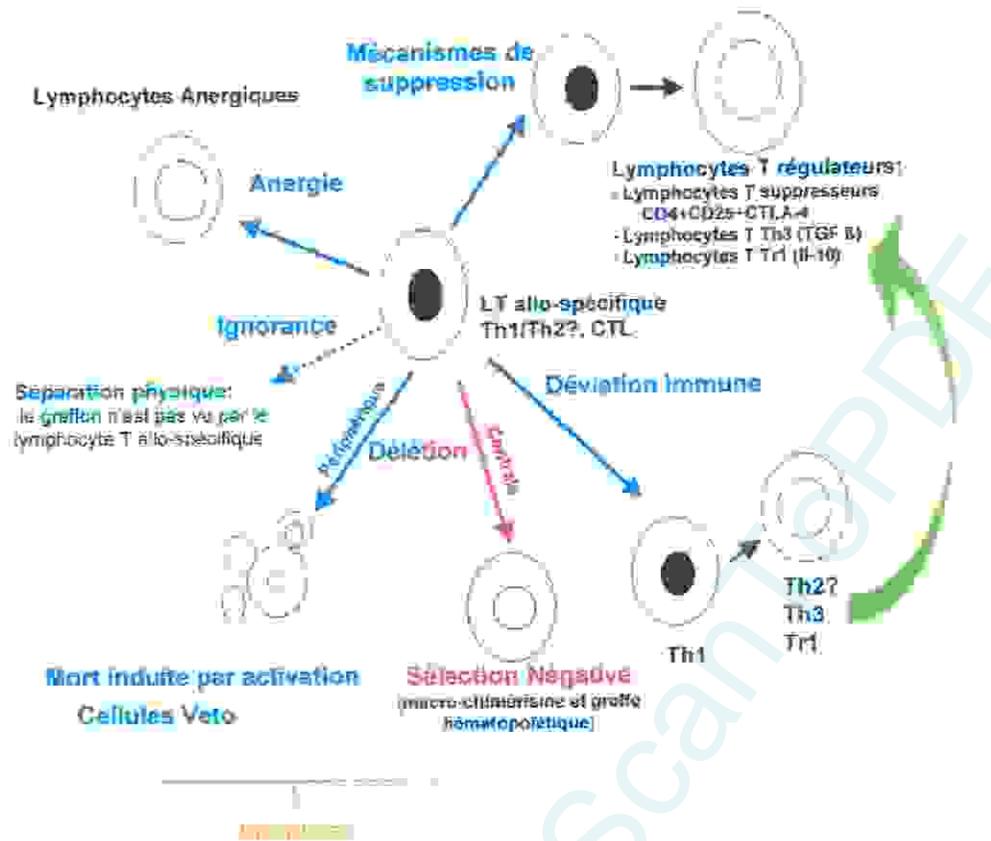


Figure 14 : Mécanismes d'induction de tolérance en transplantation(27).

VIII.Des infections peuvent déclencher l'auto-immunité par mimétisme moléculaire:

C'est la ressemblance entre pathogène et antigènes de l'hôte.

Le rhumatisme articulaire aigu est du anticorps produits en réponse à des antigènes de surface de certaines bactéries et qui réagissent de manière croisée avec les constituants normaux du tissu cardiaque humain. (28)

Cet exemple simple illustre comment des réponses immunitaires bénéfiques qui réussissent à contrôler des infections peuvent se transformer par accident en états auto-immuns potentiellement mortels. (28)

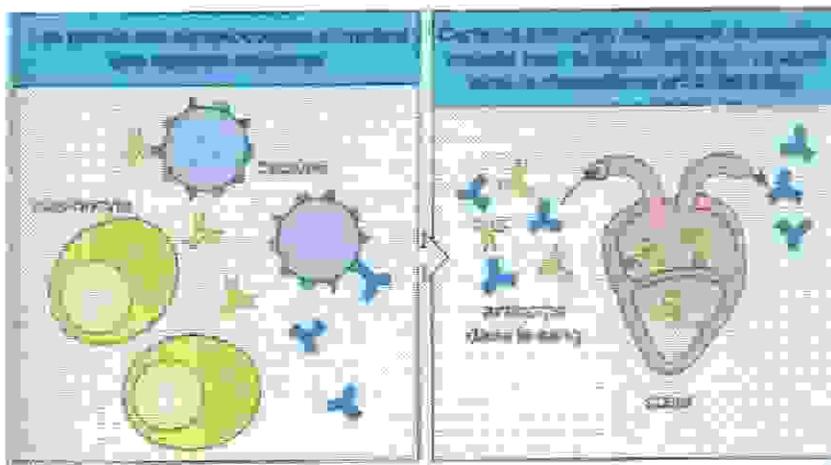


Figure 15: les anticorps dirigés contre les antigènes de la paroi des streptocoques réagissent de manière croisée avec des antigènes du tissu cardiaque(28)

La réponse immunitaire antibactérienne produit des anticorps contre divers épitopes de la surface des cellules bactériennes. Parmi ces anticorps, certains (jaune) réagissent de manière croisée avec le tissu cardiaque, tandis que d'autres (bleu) en sont incapables. Un épitope du tissu cardiaque (orange) a une structure semblable, mais non identique, à l'épitope bactérien (rouge). (28)

D'autres maladies auto-immunes pourraient aussi être dues par hasard à des similitudes antigéniques et des macromolécules humaines.

Des études avec des anticorps monoclonaux ont prouvé que la réaction croisée avec des antigènes de structure semblable est une propriété générale des anticorps. Les réactions croisées impliquent habituellement des antigènes de structure très semblable comme c'est le cas lorsque des auto anticorps obtenus de patients souffrant de la maladie de basedow se lient aux récepteurs de la thyroestimuline appartenant à l'homme, au rat ou au porc. Les réactions croisées de ce type sont bien connues non seulement à cause de leur fréquence, mais aussi parce qu'elles intéressent beaucoup les immunologistes. Il existe cependant des réactivités croisées vis-à-vis de molécules très différentes; elles apparaissent de manière imprévisible dans les expériences et sont généralement traitées comme des artefacts. Sans les manifestations cliniques, la découverte des anticorps anti-streptocoques qui réagissent avec le tissu cardiaque aurait certainement subi le même sort. Les réactions croisées des anticorps avec des macromolécules antigéniques de structure différente surviennent si les antigènes partagent une région localisée de structure semblable qui interagit avec l'anticorps, ou si des épitopes différents sur les deux molécules sont capable d'interagir de diverses façons les boucles CDR de l'anticorps. (28)

Les récepteurs des cellules T réagissent aussi de manière croisée avec divers antigènes. Les réactivités croisées des cellules T s'observent fréquemment dans des expériences où soit des peptides de séquence apparentée se lient au même allotype CMH, soit un même peptide se fixe à des allotypes CMH très semblables. Comme pour les anticorps, ce sont ces réactions croisées que l'on recherche. cependant, on a également trouvé des réactions croisées vis-à-vis de complexes peptide:CMH ou ni les peptides, ni les allotypes du CMH n'avaient des structures particulièrement proches. Puisque tous les antigènes reconnus par les cellules T doivent être conformes à la structure commune d'un peptide lié à une molécule CMH, les cellules T ont intrinsèquement plus de propension à la réactivité croisée que les cellules B, dont les antigènes ne sont pas soumis à une telle restriction. En fait, les processus de sélection positive et de sélection négative au cours du développement et de l'activation des cellules T sont tous basés sur la réactivité croisée inhérente aux récepteurs des cellules T. (29)

La nécessité d'implication de cellules T dans l'auto-immunité persistante et la réactivité croisée inhérente aux récepteurs de ces cellules ont conduit à l'idée que les maladies chroniques auto-immunes sont provoquées par des cellules T auto réactives qui apparaissent au cours de la réponse anti-infectieuse. Au cours d'une infection, chaque clone de cellules T est activé par un peptide dérivé d'un pathogène et fixé à l'allotype CMH qui sélectionne positivement ce clone T. à l'état naif, tous ces clones sont tolérants envers les complexes formés entre les peptides du soi et les allotypes du CMH auxquels ils sont exposés. Cependant, une fois activées, les cellules T effectrices deviennent capables de répondre à complexes peptide:CMH qui se fixent avec une affinité plus faible que celle requise par l'activation. Ainsi, les cellules T activées par des peptides dérivés d'un pathogène sont capables d'attaquer les cellules présentant des complexes peptides:CMH pouvant être reconnus par réaction croisée. (29)

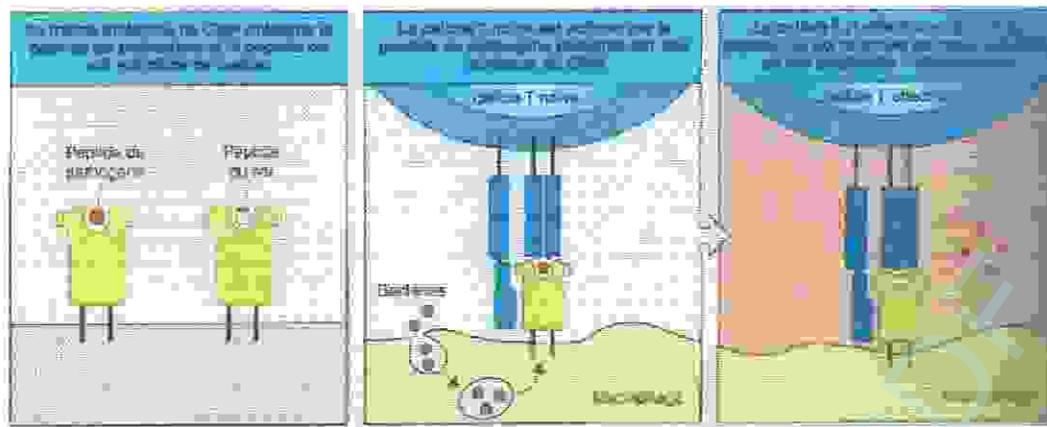


Figure 16: l'auto immunité peut être causée par des peptides du soi qui miment les peptides dérivés de pathogène et stimulent une réponse des cellules T (29)

C'est le modèle du mimétisme moléculaire appliqué aux antigènes des cellules T. les séquences des protéines humaine et des protéines de pathogènes révèlent beaucoup d'épitopes potentiels pour les cellules T qui pourraient être impliqués dans ce mimétisme. (29)

Les cellules activées accèdent à la plupart des tissus, tandis que les cellules T naïves sont confinées dans le sang, la lymphe, et les organes lymphoïdes secondaires. au sein des tissus, les cellules T activées par les pathogènes rencontreront des complexes peptides:CMH, dont les peptides sont dérivés d'antigènes tissulaires spécifiques qui ne participent pas à la sélection positive, ou négative, ou encore à la tolérance périphérique. Certains de ces complexes pourraient lier les récepteurs des cellules T avec une affinité qui serait même plus grande que celle de l'antigène activateur. De même, l'induction de l'expression des molécules du CMH de classe 2 par les cellules des tissus infectés crée un nouvel assortiment d'antigènes tissulaires spécifiques qui, par réactivité croisée, peuvent la cible de T effectrices. (29)

IX.Aspect thérapeutique des maladies auto-immunes:

Le traitement des maladies auto-immunes fait souvent appel à une stratégie d'immunosuppression non spécifique associant habituellement la corticothérapie et les anti-mitotiques. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets iatrogènes et limitent leur indication aux maladies auto-immunes dites sévères. Ces stratégies thérapeutiques ont pour but d'agir sélectivement sur les lymphocytes suractivés ou mieux sur les clones auto- réactifs. (30)

IX.1.La corticothérapie:

Ils sont utilisés principalement comme anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs. Ils sont utilisés en thérapeutique depuis 1948.

Les dérivés des glucocorticoïdes (corticostéroïdes), synthétisés à partir du cortisol ont pour caractéristiques :

- D'avoir une durée d'action plus longue,
- De présenter une activité anti-inflammatoire plus importante,
- D'avoir moins de propriétés minéralocorticoïdes que la molécule mère.

IX.2. Les antimétabolites :

IX.3. Le cyclophosphamide :

Agent alkylant de la famille des moutardes azotées prescrit dans les formes graves de pathologies systémiques ; (30)

IX.4. Le méthotrexate :

Analogue et antagoniste de l'acide folique, utilisé à forte dose en hématologie et dans les maladies systémiques, et le plus souvent à des doses moindres au cours de la polyarthrite rhumatoïde ; (30)

IX.5. L'azathioprine :

Analogue de l'hypoxanthine, employé dans les maladies auto-immunes à des doses moindres que pour la prévention du rejet de greffe ; (31)

IX.6. La cyclosporine :

Largement utilisée en transplantation d'organes, elle intervient essentiellement dans les signaux d'activation lymphocytaire. (31)

Tous ces traitements immunosuppresseurs induisent un risque infectieux important, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine, justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse. (31)

D'autres traitements font l'objet d'indications spécifiques ou de recherches expérimentales.

IX.7. Les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes :

Utilisées dans les traitements des déficits de l'immunité humorale, acquis ou primitifs, elles ont également un effet modulateur et ont donc des indications dans le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Kawasaki, les polyradiculonévrites démyélinisantes, les dermatomyosites cortico-sensibles, ainsi que d'autres indications encore à évaluer telles que les polymyosites corticorésistantes, le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome des antiphospholipides, les vascularites systémiques ANCA positifs, la maladie de Crohn, les anémies hémolytiques, le lupus, la maladie de Still, etc. ; (31)

IX.8. les anticorps monoclonaux :

dirigés contre les récepteurs membranaires des lymphocytes perturbant le mécanisme de coopération et de domiciliation cellulaire sont en cours d'évaluation avec de bons résultats ; les anticorps anti- TNF- α sont largement utilisés actuellement en rhumatologie, dans la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires du tube digestif, les spondylarthropathies ;(31)

des travaux de recherche de molécules agissant sur la co-stimulation lymphocytes B / lymphocytes T sont également en cours. (31)

Chapitre III

Les polyphenols et l'auto-immunite

Les composés phénoliques ont prouvé de multiples actions biologiques et l'on en découvrira certainement encore d'autres. Nous allons dans ce chapitre présenter quelques travaux réalisés sur les polyphénols et leur relation avec les maladies auto-immunes.

1- Action anticancéreuse :

-Les cellules cancéreuses ont la capacité de redevenir des cellules saines par un processus appelé différenciation. Les flavonoïdes peuvent induire cette différenciation avec une toxicité plus faible (32)

-Quatre espèces chimiques pures toutes présentes dans la grenade, l'acide ellagique, l'acide caféique, la lutéoline et l'acide punicique, ont été testé en tant qu'inhibiteurs de la croissance *in vitro* de cellules cancéreuses humaines. Chaque molécule (4µg/mL) inhibe de manière significative la prolifération des cellules cancéreuses et lorsque l'acide caféique, l'acide punicique et la lutéoline sont utilisés en combinaison à la même concentration une inhibition supplémentaire est observée. (33)

-Une évaluation *in vitro* par la méthode d'Ames de l'activité potentiellement mutagène des composés phénoliques de *Yucca schidigera* (yuccaols A, B, C et les stilbènes resvératrol et son dérivé méthoxy) a démontré que tous ont été jugés non toxiques et non mutagènes.

Les deux stilbènes en une action combinée se sont même montrés protecteurs face aux dommages que provoquent sur l'ADN certains traitements anti-cancéreux à base de platine.

Ces molécules et le resvératrol en particulier pourraient être des candidats possibles de chimiothérapie dans la lutte contre le cancer.

-Les polyphénols seraient impliqués dans la prévention des cancers. Ajoutés au régime de divers animaux de laboratoire, ils limitent le développement de tumeurs induites expérimentalement par exposition à des agents carcinogènes. Ils sont actifs contre de nombreux cancers (colon, estomac, foie, sein, prostate, poumon, peau, vessie, etc.) à tous les stades de la cancérogenèse. Au stade d'initiation, ils agissent comme agents bloquants en empêchant l'activation de procarcinogènes, en piégeant les mutagènes électrophiles ou en stimulant la réparation des ADN mutés. Au stade de promotion et de progression, ils agissent comme agents suppresseurs de tumeurs. Les mécanismes impliqués peuvent là encore être très variés: prévention du stress oxydant, inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique

et des réactions inflammatoires associées, inhibition de la protéine kinase C et de la prolifération cellulaire, induction de l'apoptose, inhibition de l'angiogenèse. Les preuves de leurs effets chez l'homme restent cependant encore insuffisantes(34).

-Les polyphénols de cacao inhibent la croissance de cellules cancéreuses : Des chercheurs ont étudié *in vitro* l'influence des polyphénols de fèves de cacao sur la croissance de cellules cancéreuses humaines locales de prostate ainsi que sur des cellules métastatiques. Pour les besoins de la comparaison, ils ont testé l'efficacité d'une autre substance d'origine végétale, le bêta-sitostérol, connu pour sa capacité à inhiber les cancers. Les résultats ont montré que les polyphénols des fèves de cacao inhibent *in vitro* la croissance de cellules cancéreuses et même, dans certains cas, la stoppent complètement. Le même phénomène a été observé, dans une moindre mesure, sur des cellules métastatiques. La comparaison avec le bêta-sitostérol montre que les polyphénols de cacao ont besoin de moins de temps pour obtenir un résultat similaire. Les polyphénols n'avaient aucun effet sur la croissance des cellules normales(35).

-Quelques données *in vitro* et sur des animaux indiquent que les isoflavones peuvent contribuer à la formation de tumeurs hormonodépendantes ou, au contraire, à réduire la prolifération des cellules cancéreuses(35).

-La curcumine est un polyphénol possède en effet, des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses ; elle agit à de nombreux niveaux de signalisation cellulaire, sur différentes enzymes, dans l'immunité, le processus d'athérosclérose, l'angiogenèse ou l'adhésion cellulaire. Ses effets sur la transcription génique et l'induction de l'apoptose sont particulièrement intéressants pour envisager son utilisation dans la chimioprévention et la chimiothérapie des cancers. Les études de phase I ne montrent pas d'effet toxique de cette molécule, même à fortes doses, mais des études de phase II sont nécessaires pour confirmer ces résultats pré-cliniques encourageants(36).

2- L'effet anti-inflammatoire

Les premières confirmations des propriétés anti-inflammatoires des composés phénoliques et du resvératrol en particulier ont été mises en évidence dans les années 1995 chez la souris dans le cadre d'études sur le cancer(37).

-Dans un modèle *in vivo* d'inflammation de la patte de rat, induite par l'injection de

carraghénane, le resvératrol s'est montré efficace à supprimer l'oedème du membre, et a été actif à la fois sur les phases aiguë et chronique de l'inflammation. L'activité du resvératrol s'est montrée plus intense que celle de l'indométhacine ou de la phénylbutazone.

Cette étude et d'autres menées également *in vitro* montrent que le resvératrol agit en inhibant de façon directe et non compétitive l'enzyme cyclooxygénase-1, COX-1. Cette inhibition a entraîné une baisse de la synthèse des prostaglandines correspondantes(38).

Une étude a été réalisée en 2008 à partir d'une fraction riche en composés phénoliques issus de *Yucca schidigera* sur les enzymes clés du métabolisme de l'arachidonate(39). Elle a démontré que les composés phénoliques purs ainsi que la fraction de produit testé sont capables d'inhiber non sélectivement les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2.

Afin de cibler la relation structure moléculaire - activité (et d'étudier la mise au point d'inhibiteurs plus sélectifs COX-2), Murias *et al.* ont évalué la capacité d'une série de dérivés *synthétiques* du resvératrol méthoxylés et hydroxylés à inhiber les enzymes COX-1 et COX-2 par la mesure de la production des prostaglandines PGE2.

Le degré d'inhibition de la COX-1 est jugé fortement dépendant du modèle de substitution de l'anneau B de la fraction stilbénique de la molécule.

Même tendance pour le potentiel d'inhibition de la COX-2 qui était, cependant en général plus faible pour les yuccaols que pour le resvératrol(40).

L'activité hydroperoxydase de la COX-1 et dans une moindre mesure celle de la COX-2 (responsable de l'activation pro-mutagène de certains cancers) a aussi été inhibée. Ces mécanismes sont aujourd'hui connus pour être impliqués dans l'oncogénèse et cela confère donc au resvératrol (et à la poudre de yucca) un potentiel anti-carcinogène supplémentaire, très étudié actuellement(41).

Cette propriété fait défaut à un certain nombre d'AINS (tels que l'Aspirine® ou le piroxicam)

-L'étude a aussi permis de démontrer que, outre les enzymes COX-1 et COX-2, la fraction de *Yucca schidigera* riche en composés phénoliques a inhibé la formation des leucotriènes LTB₄ par inhibition de l'enzyme 5-lipoxygénase (5-LOX) *in vitro*. Parmi les composés phénoliques purs le resvératrol s'est avéré être le seul composant à pouvoir inhiber la formation des LTB₄, puissants médiateurs pro-inflammatoires(39). Les activités inhibitrices relevées dans cette étude *in vitro* sur les enzymes clés que sont COX-1, COX-2 et 5-LOX dans la cascade inflammatoire de l'acide arachidonique contribuent à expliquer les effets anti-inflammatoires observés pour *Yucca schidigera* et ses constituants phénoliques. *Yucca schidigera* disposant de molécules (resvératrol) ayant *in vitro* la compétence d'inhiber deux voies enzymatiques de l'inflammation, pourrait entrer dans la catégorie des inhibiteurs à double action anti-inflammatoire et bénéficier à ce titre, sous réserve de confirmation *in vivo*, de propriété anti-inflammatoire intéressante

-Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrite (NO) est un agent inflammatoire synthétisé par les chondrocytes et les cellules inflammatoires. Il est issu de l'oxydation de la L-arginine par une enzyme: la protéine NO-synthétase-inductible (iNOS) (40).

Le monoxyde d'azote est impliqué dans le catabolisme cartilagineux. La quantité de NO produite dans le cartilage arthrosique est supérieure à celle du cartilage sain. NO est vasodilatateur au sein de l'articulation ce qui augmente la perméabilité vasculaire et l'afflux de leucocytes intra-articulaires. Il stimule la sécrétion de TNF- α et de l'IL-1 β , semblerait activer la synthèse des métalloprotéases et inhibe la synthèse du collagène et des protéoglycanes, ce qui augmente le catabolisme de la matrice articulaire. Il provoque également la mort par apoptose des chondrocytes par des phénomènes de désorganisation membranaire(39).

-Une étude *in vitro* sur des cellules macrophages activées a montré que le resvératrol a

fortement inhibé la production de NO et nettement réduit la quantité de la protéine cytosolique iNOS. De plus, il a inhibé en une heure l'activation du facteur nucléaire NF- κ B qui avait été provoquée dans le test. D'autres éléments encore amènent à penser que le resvératrol pourrait avoir un rôle dans l'inhibition de l'expression de iNOS au cours de l'inflammation via une régulation négative de l'activité de fixation du facteur NF- κ B.

Marzocco et al. ont poussé l'étude plus loin en testant *in vitro* la capacité des yuccaols A, B et C issus de l'écorce de *Yucca schidigera* à réduire la production de NO et/ou à inhiber l'expression de la protéine iNOS, pour des doses de 0.01 à 100 microM.

En conclusion, le yuccaol C, administré 1 heure avant le déclenchement de l'inflammation, a significativement diminué de façon dose-dépendante la libération de NO et

L'expression de iNOS. A contrario, aucun effet n'a été observé lorsque l'administration était postérieure au déclenchement de l'inflammation.

Le yuccaol A n'a inhibé significativement que la libération de NO, et ce à la plus haute dose utilisée (100 microM).

Le yuccaol B n'a montré aucune action sur ces paramètres.

Le yuccaol C réduirait l'expression de la protéine iNOS via le facteur de transcription NF- κ B.

Les propriétés anti-inflammatoires de *Yucca schidigera* peuvent être liées à la présence du resvératrol mais aussi du yuccaol C.

Cheeke et al. indiquent que la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) (radicaux libres) est un important facteur de développement et d'entretien de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme et les animaux. L'oxyde nitrique produit dans les chondrocytes et les synoviocytes évolue en radical peroxy-nitrite hautement toxique. Lors d'arthrite expérimentale chez l'animal on a démontré l'activité accrue de iNOS.

L'auteur ne conclut que les effets anti-oxydants et inhibiteurs du facteur NF- κ B des polyphénols

du *Yucca* pourraient aider la gestion de l'arthrite en inhibant l'induction de la protéine iNOS et l'apparition des ROS.

Gusman et *al.* signalent que beaucoup des résultats d'études portent surtout sur des modèles tumoraux, non exclusivement inflammatoires, malgré la forte relation qui existe dans les mécanismes impliqués(38).

Les mécanismes mis en jeu dans l'activité anti-inflammatoire des constituants de l'écorce de *Yucca* sont encore insuffisamment compris pour pouvoir l'évaluer avec précision, et leur étude se poursuit.

La prudence est nécessaire dans l'extrapolation des hypothèses recueillies le plus souvent *in vitro*, avec des molécules testées issues de substrats variés (pas toujours le *Yucca*) voire synthétisées chimiquement. Les données observées sur une molécule isolée, *in vitro* ou *ex vivo*, ne peuvent pas s'appliquer de façon identique à un extrait de poudre de *Yucca*

Schidigera par exemple, dont la complexité-même de la formule entraînera inévitablement des modifications, des régulations dans l'expression des activités biologiques(37).

-Les polyphénols de cacao suppriment les facteurs inflammatoires ; Le vieillissement est caractérisé par un état d'inflammation chronique, une cause sous-jacente de la majorité des troubles dégénératifs. Les leucotriènes sont parmi les inducteurs d'inflammation les plus dangereux sur le système vasculaire. Les leucotriènes sont formés en réponse à des niveaux excessifs d'enzymes lipooxygénase et d'acide arachidonique.

-La consommation de chocolat riche en flavonoïdes par des volontaires sains provoque des modifications significatives dans le métabolisme de l'acide arachidonique, diminuant la concentration plasmatique de métabolites pro-inflammatoires, les leucotriènes cystéinyle. Ces effets bénéfiques peuvent être attribués à des concentrations élevées d'épicatéchine et de catéchine.

-Les chercheurs ont démontré que la diminution des concentrations de leucotriènes cystéinyle avec la consommation de chocolat riche en procyanidines pouvait être attribuée à une inhibition directe de la 5-lipooxygénase arachidonate par les catéchines et épicatechines

au niveau enzymatique.

-D'autres études ont montré que les polyphénols de cacao pourraient réprimer la production de cytokines pro-inflammatoires, les interleukines 1-bêta et IL-2. Ils semblent également, dans les cellules mononucléaires du sang de la circulation périphérique, stimuler la production de cytokines anti-inflammatoires IL-4, réprimer l'activité de la 15-lipooxygénase et moduler de façon positive les concentrations du facteur de croissance associé à la transformation cellulaire et du facteur nécrosant de tumeurs dans les cellules mononucléaires du sang de la circulation périphérique.

-Une autre façon de réduire l'inflammation chronique à l'aide de l'alimentation est d'augmenter le plus possible la consommation d'acides gras oméga 3 et de réduire celle des omégas 6. Ces 2 types de gras essentiels sont utilisés par nos cellules pour fabriquer 2 types de molécules : les omégas 3 produisent des molécules anti-inflammatoires naturelles très puissantes qu'on appelle DHA et EPA alors que les omégas 6 (présents dans les viandes et les aliments transformés) servent à la production de molécules qui favorisent l'inflammation. Les omégas 3 ne sont cependant présents en grande quantité que dans des aliments bien précis comme les poissons gras (thon, saumon, sardines par exemple) et certains végétaux (graines de lin, de chia et noix de Grenoble en particulier), de sorte que le régime alimentaire moderne peut contenir 25 fois plus d'oméga 6 que d'oméga 3 et ce déséquilibre fait que la balance de notre corps penche beaucoup plus vers l'inflammation. Il est donc avéré qu'augmenter l'apport en acide gras oméga 3 tout en abaissant l'apport en acides gras oméga 6 peut rétablir cette balance et empêcher la création d'un climat d'inflammation chronique dans nos tissus.

-Une étude a montré que chez des hommes souffrant d'embonpoint ou obèses, une alimentation enrichie en acide linoléique provoquait une baisse rapide et importante (50%) des niveaux sanguins de 2 molécules inflammatoires le TNF- α et l'interleukine-6, ce qui peut être une stratégie pour permettre de réduire l'inflammation et les maladies qui en découlent(34).

-Les polyphénols pourraient aussi exercer des effets protecteurs contre les maladies hormono-dépendantes telle que l'ostéoporose en modulant la réponse aux oestrogènes endogènes. Certains polyphénols et plus particulièrement les isoflavones du soja très étudiées aujourd'hui, ont une affinité remarquable pour les récepteurs des oestrogènes et sont qualifiés pour cela de phyto-oestrogènes. Les fruits et légumes contiennent aussi des polyphénols tels

la quercétine de l'oignon ou le kaempferol de la chicorée qui possèdent également des propriétés pseudo-œstrogéniques ou inhibent la perte osseuse chez la rate ovariectomisée. Là encore, de nouvelles études restent nécessaires pour confirmer ces effets chez l'homme(34).

3- stress oxydatif :

Une étude réalisée par le resvératrol- un polyphénols connu – sur le diabète de type 1

Au laboratoire de Recherche, Centre Européen d'Étude du Diabète, Strasbourg

Par N Auberval, C Vodouhè, A Diaz, S Dal, V Schini-kerth, PChabert, ABelcourt, Mpinget, S Sigrin.

-Dans le modèle de stress oxydant par le peroxyde d'hydrogène, cette molécule a entraîné une baisse de viabilité cellulaire de 50 % à une concentration de 40 μM ($p < 0,001$). Les extraits de polyphénols ont permis de préserver la viabilité cellulaire à hauteur de 20 % pour une dose de 150 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,05$) et pour le resvératrol *cis* à partir de 50 μM ($p < 0,01$). Dans le modèle de stress par la streptozotocine, la perte de viabilité de 50 % est obtenue pour une dose de 20 mM ($p < 0,01$). Les extraits de polyphénols ont montré un effet bénéfique à 50 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,05$) avec un gain de viabilité de 20 %, comme pour le resvératrol *trans* à 100 μM ($p < 0,05$) et seulement de 10 % avec le resvératrol *cis* et cela à partir de 50 μM ($p < 0,05$) (42).

- Ces polyphénols améliorent la captation cellulaire du glucose et la synthèse du glycogène. Leur mécanisme d'action passe par une activation de la kinase du récepteur à l'insuline et une inhibition de la phosphatase de ce récepteur. La phosphorylation du récepteur à l'insuline s'accompagne d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline(43)

-Une étude contrôlée, a démontré que le jus de grenade ne provoque pas d'augmentation du taux de glycémie, du cholestérol, des graisses et des acides gras chez les diabétiques, mais a un effet tout à fait positif sur leurs taux dans le sang tout en diminuant nettement le stress oxydatif.

-Le stress oxydatif et les processus inflammatoires sont très liés entre eux : chaque inflammation provoque du stress oxydatif, car la défense immunitaire utilise des radicaux libres d'oxygène et d'azote nocifs pour la cellule. A la longue, cela a pour conséquence l'épuisement des antioxydants. Ces réserves naturelles importantes pour nous, sont épuisées.

Mais elles sont particulièrement nécessaires à la protection de la cellule et au gain d'énergie à l'intérieur de nos mitochondries (centrales cellulaires).

La grenade était déjà célébrée pour ses propriétés anti-inflammatoires dans l'Ayurveda, médecine naturelle traditionnelle de l'Inde. Les polyphénols de grenade combattent le stress oxydatif par le renforcement des systèmes de protection du corps. En outre, ils influencent directement le processus inflammatoire par la modulation des substances pro-inflammatoires. Ceci se fait via l'inhibition d'enzymes pro-inflammatoires (COX-2) et de protéines (par ex. : NF-kappaB, TNF-alpha) (44).

-Le but de cette expérimentation a été d'évaluer l'effet d'un flavonoïde, l'héspéridine, sur le système antioxydant des embryons au cours d'un diabète gestationnel expérimental. Ces résultats montrent que le traitement des rattes diabétiques par l'héspéridine a diminué la glycémie et a restauré en partie l'activité des enzymes. Ceci suggère que l'héspéridine possède un effet prophylactique contre l'apparition des malformations embryonnaires, via son action insulino-tropique et en diminuant l'intensité du stress oxydatif(45).

- Des expériences ultérieures L'exercice physique et la consommation régulière de polyphénols préviennent l'apparition du stress oxydant lié à l'obésité compliquée d'hyperglycémie, dans le sang et les artères, par des voies différentes.

-Dans une étude préliminaire, les chercheurs ont montré que le resvératrol protégeait le système nerveux central du stress oxydatif et stoppait l'oxydation des particules de lipoprotéines. Ils ont suggéré que les lipoprotéines oxydées provoquaient un stress oxydatif qui initialisait la mort des cellules neuronales.(47)

4-Efficace en cas d'arthrite :

Des études pré-cliniques actuelles montrent que les polyphénols de grenade peuvent combattre la dégénérescence inflammatoire du tissu cartilagineux en particulier en cas d'arthrite rhumatoïde .

Dans le cas d'arthrite rhumatoïde, le tissu cartilagineux des articulations est endommagé et détruit par des processus inflammatoires. On a démontré ici que les polyphénols de jus de grenade lyophilisés inhibent la formation des protéines inflammatoires (par ex. COX2, MAP kinases, TNF-alpha) et la distribution de substances pro-inflammatoires (interleukine-6, prostaglandine E2) et protègent ainsi le cartilage. Les polyphénols de grenade ont pu atténuer nettement le déclenchement et la gravité de la crise d'arthrite. La dégénérescence des os et des cartilages était plus faible que dans le groupe de contrôle. En outre, les polyphénols de jus de

grenade lyophilisés influent sur l'inflammation du cartilage, foyer de l'arthrite, via encore d'autres mécanismes. Les polyphénols freinent la formation des métalloprotéases qui sont en grande partie co-responsables de la destruction du cartilage. Ces résultats pourraient signifier un gain de mobilité et de qualité de vie pour les patients atteints d'arthrites(44).

5- Le thé vert et l'EGCG aident à éviter certaines maladies auto-immunes.

-Les chercheurs qu'ont étudié dans un modèle animal l'apparition du diabète de type I et du Syndrome de Sjögren de même que le rôle d'extraits de thé vert,

Un groupe d'animaux, souffrant du Syndrome de Sjögren, présentaient moins de dommages aux glandes salivaires et avaient moins souvent la bouche sèche, lorsqu'ils recevaient des compléments avec des extraits de thé vert.

L'attention des chercheurs a été attirée par le fait qu'aux Etats-Unis environ 30% des personnes âgées avaient la bouche sèche tandis qu'en Chine ce pourcentage était seulement de 5%.

Les animaux traités au thé vert, avaient visiblement moins de lymphocytes. Leur sang contenait également moins d'anticorps, des protéines qui se forment lorsque le système immunitaire s'attaque lui-même. Le composant le plus puissant du thé vert s'est avéré être l'EGCG, une molécule qui possède une forte action anti-inflammatoire et qui réprime l'action du puissant TNF- α . Ces constatations correspondent à des recherches antérieures montrant les effets favorables du thé vert, ou de ses extraits, sur le développement de maladies auto-immunes(48).

6- Les effets des flavonoïdes sur les cellules immunitaires :

-Les flavonoïdes ont des effets primaires inhibiteurs et certains effets stimulateurs sur les lymphocytes T (49)

Certains flavonoïdes affectent l'activité des protéines tyrosines kinases qui catalysent la phosphorylation de substances cellulaires impliqué dans la prolifération des lymphocytes T .

La stimulation des lymphocytes T via les récepteurs des antigènes provoque rapidement l'activation des tyrosines kinases et la génération de phosphatidyinositole biphosphate (PIP₂)

et également la génération d'inositol triphosphates (IP_3) et de diacylglycerol (DAG) via l'activation de la phospholipase C(50)

-Les chercheurs ont montré que l'isoflavone, gènesistéine, un inhibiteur des protéines tyrosines kinases bloque, de manière dose dépendante, l'activité de la P^{56} qui phosphoryle plusieurs substrats cellulaires y compris les récepteurs des cellules T via l'activation des protéines tyrosine kinase P^{56} . En plus de la gènesistéine, la quercétine affecte la phosphorylation des protéines tyrosine

-Le Ca^{++} et la protéine kinase C (PKC), qui est impliquée dans plusieurs activités cellulaires y compris la promotion des tumeurs et les fonctions des lymphocytes T, est aussi inhibé par certains flavonoïdes in vitro (49)

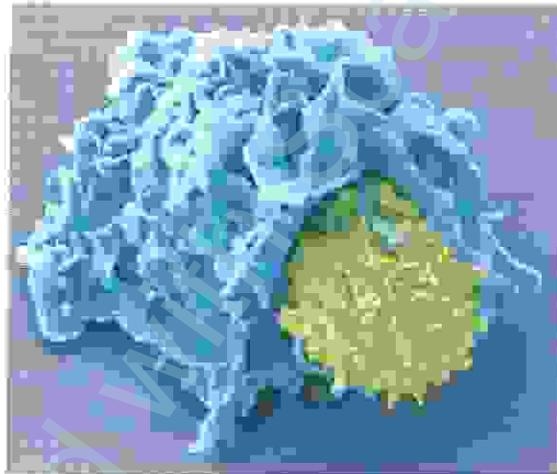


Figure 17 : Les lymphocytes T .

-Comme les lymphocytes T, l'activation des lymphocytes B est dépendante des protéines tyrosines kinases, de la phospholipase C et des ions calciques, et donc influencé par certains flavonoïdes comme la quercétine et la gènesistéine (50)

-Les résultats montrés que la quercétine inhibe in vitro la stimulation de la sécrétion des immunoglobulines IgM, IgG et IgA.

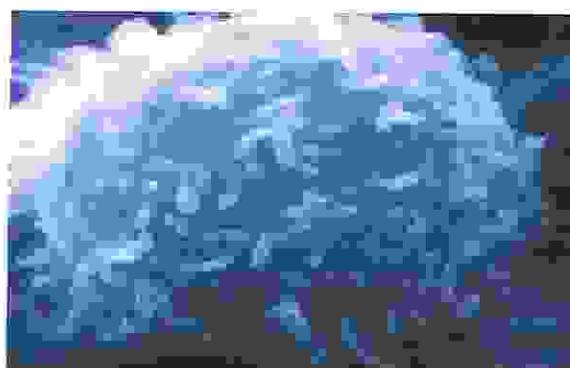


Figure 18: Les lymphocytes B.

-Certains flavonoïdes synthétiques exercent des activités anti-tumeurs contre certaines tumeurs solides chez la souris en augmentant l'activité des cellules NK in vivo via l'induction de la synthèse de l'interféron-alpha. Ses composants exercent aussi leur activité anti-tumeur grâce à leur capacité de provoquer l'inhibition vasculaire dans la tumeur cela est dû à l'induction rapide de TNF (tumor necrosis factor)

-Peu d'études ont été réalisées sur les effets des flavonoïdes sur les fonctions des macrophages. L'étude a montré que la génération d'oxyradical par le monocyte du sang périphérique est bloquée par certains flavonoïdes, et ils ont aussi montré que la catéchine augmente l'activité phagocytaire des cellules kuper du lapin.

Certains flavonoïdes inhibent la synthèse de l'interleukine IL_2 et de LB_4 (un chimio attractant) par les monocytes périphériques humains, la quercétine inhibe la ségrégation et l'adhésion des leucocytes mononucléaires induite par certains médiateurs (49).

-Les mastocytes et les basophiles ont une affinité élevée pour les récepteurs de l'IgE dans leurs membrane, la réticulation des ces récepteurs est essentielle pour provoquer la libération d'histamines d'autres médiateurs associés aux granules et pour initier la génération des médiateurs dérivés des phospholipides néoformés, plusieurs flavonoïdes inhibent cette synthèse, le Kaempferole et la myricétine inhibent la libération d'histamine des mastocytes chez le rat (50)

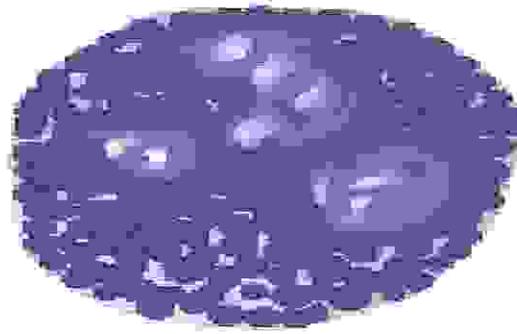


Figure 19 : Les basophiles

-L'effet inhibiteur des flavonoïdes sur les processus de sécrétion n'est pas limité aux basophiles et mastocytes. Les études montrent que plusieurs classes des flavonoïdes sont capable d'inhiber la sécrétion de ses enzymes par les neutrophiles stimulés du lapin et de bloquer la sécrétion des ses enzymes par les leucocytes polymorphonucléaires chez les rats

Les radicaux libres oxygénés et l'inter médiateurs oxygénés de réactives non radicalaire qui sont libérés par les neutrophiles et d'autres phagocytes sont de plus en plus dans le désordre des réactions immunitaires, les flavonoïdes sont capable de capter les radicaux libres oxygénés et ils peuvent inhiber totalement la production de réactives oxygénés qui sont libérés par l'intermédiaire des neutrophiles et d'autres cellules phagocytaires. Cela est accompli par l'interférence avec la NADPH oxydase localisée à la surface membranaire des neutrophiles, cette enzyme est une puissante enzyme qui produit les oxydant.

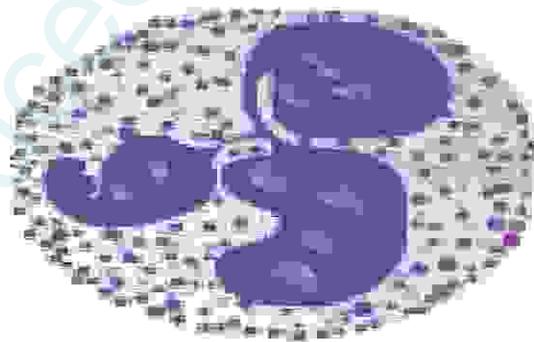


Figure20 : Les neutrophiles

-Les flavonoïdes peuvent aussi agir sur les sécrétions des éosinophiles, ils inhiber la dégranulation des éosinophiles stimulées par des stimuli immunologiques comme les allergènes, cette inhibition est accompagnée par l'augmentation de la phosphorylation des protéines et l'inhibition de l'activation de la phospholipase C (PLC).(50)

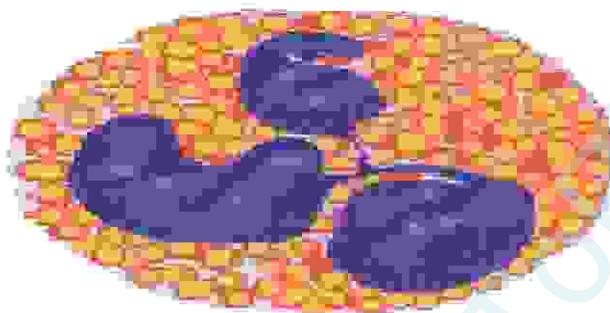


Figure 21 : Les éosinophiles.

7- Les maladies chroniques :

-Le type de polyphénols, liés à la nature des aliments consommés, pourraient avoir un impact important, qu'il soit positif ou négatif, sur les maladies chroniques, selon les résultats préliminaires de l'étude NutriNet-Santé communiqués ce mardi 11 mai. Selon ce premier bilan, certains aliments riches en polyphénols pourraient avoir autant d'effets bénéfiques que néfastes sur la santé des usagers. L'étude NutriNet-Santé, lancée le 11 mai 2009, compte plus de 130.000 participants volontaires.

-Les premiers résultats de l'étude, programmée sur 5 ans, révèlent que les aliments riches en polyphénols peuvent contenir d'autres constituants présentant des caractéristiques bénéfiques, comme les fibres dans les fruits et légumes, ou néfastes, comme les lipides et les sucres dans le chocolat ou l'alcool dans le vin, sur la santé des consommateurs(51).

8-Action sur le développement des bactéries et la prévention des caries :

-D'après les études in vitro de Hara au Japon (52), les catéchines du thé présentent des propriétés antibactériennes. Par exemple, elles s'attaquent aux microorganismes

responsables de la diarrhée. D'autre part, le thé, toujours par l'action des polyphénols, contribue au bon développement de la flore bactérienne intestinale, plus particulièrement des lactobacilli et bifidobacteria. Ces bactéries assurent la bonne santé de l'intestin et du transit (52). Le duo de microbiologistes Hamilton et Miller a publié en 2001 les résultats de leur étude sur les propriétés anticariogènes du thé (53). In vitro, les catéchines dans les feuilles séchées de *Camellia sinensis* présentent une activité anticariogène. Malgré ces bonnes pistes, le nombre d'études cliniques chez l'homme est limité. Cependant, elles suggèrent que boire du thé réduirait l'apparition et la sévérité des caries dentaires.

9-Action antivirale

-Virus de la grippe : On a testé pendant cinq mois sur des volontaires l'efficacité de deux gargarismes par jour avec de l'extrait de thé noir et on a comparé avec un deuxième groupe ne pratiquant pas ces gargarismes. Il en a été conclu que l'extrait de thé noir est efficace comme agent prophylactique contre l'infection du virus de la grippe (54)

HIV

-Virus HIV : In vitro, l'EGCG agit par deux modes. Elle a un effet inhibiteur sur le développement de l'infection par le VIH. On note une inhibition de la réplication du virus à 80 % pour une concentration d'EGCG de 1 mg/ml. Elle a un effet inhibiteur sur la transmission du virus d'une cellule infectée à une cellule non infectée. L'activité antivirale d'EGCG résulte probablement d'une interaction avec plusieurs étapes du cycle de la vie du virus HIV-1 (55).

CONCLUSION

Produced with ScanTOPDF

CONCLUSION

L'étude poussée en clinique médicale de l'action pharmacologique des polyphénols bouleversa l'ancienne conception de la théorie et la thérapie des maladies auto immunes en tant que pathologie du siècle dans la monde contemporain. Or l'usage thérapeutique de ces principes actifs si précieux contribua pour beaucoup et amorça non seulement la mise en place d'un protocole efficace dans la prévention et le traitement des maladies auto immunes, qui n'ont pas encore cessé de faire des ravages dans les population en particulier des pays en développement. Mais, mieux encore leur avènement a enrichie le codex et la pharmacopée du médicament.

Reference bibliographique

- 1 Fereidoon Shahidi, Marian NACZK, phenolics in Food and nutraceuticals, CRC press, 2004.
- 2 Meyer-Berthaud, S. E. Scheckler, J. Wendt, Archaeopteris is the earliest known modern tree, Nature, 446, 904-907, 1999
- 3 Sarin – Machado, v. chynier, les polyphenols en agroalimentaire Lavoisier, edition, tec & doc, 2006.398p.
- 4 Karamali Khanbabaee, Teunis van Ree, « polyphenols : classification and definition », dans *Nat. Prod. Rep.*, vol. 18, 2001, p. 641-649 [DOI: 10.1039/b101061f | texte integral]
- 5 Ahmed bessas memoire doctora, **Dosage biochimique des composés phenoliques dans les dattes et le miel récoltes dans le sud algerien**
- 6 Bimeton .j. pharmacognosie-phytochimie plantes medicinales 4 editions, revue et augmentee, paris, tec & doc .Edition medicinales internationales 2009 -1288p.
- 7 Simon Mole, « **The Systematic Distribution of Tannins in the Leaves of Angiosperms: A Tool for Ecological Studies** », dans *Biochemical Systematics and Ecology*, vol. 21, n° 8, 1993, p. 833-846
- 8 C. Iapierre, seance de l'academie d'agriculture 17 février 2010
- 9 Martone, Pt. Estevez, Jui; Lu, F; Ruel, K; Denny, Mw; Somerville, C. Ralph, J (Jan 2009). **"Discovery of Lignin in Seaweed Reveals Convergent Evolution of Cell-Wall Architecture."**. Current biology : CB. doi:10.1016/j.cub.2008.12.031
- 10 Rice-Evans CJI, Miller N J, Paganga G, structure anhortidant activity relation ships of flavonoides and phenolic acides. Free radic biol-med 1996 20 : 933-36
- 11 Mryake T, Suzuki Yonevama, M. 4G -ALTA3> glucopyranosyl rutin, and .its preparation and uses EP.04203/6, 1991
- 12 Latifa Chebil these: docteur de l'institut national polytechnique de lorraine
Specialite : procedes biotechnologiques et alimentaire Presentee a l'INPL ;
Acylation des flavonoides par les lipases de Candida antarctica et de Pseudomonas cepacia : etudes cinetique, structurale et conformationnelle
Soutenue publiquement le 11 Decembre 2006 devant la commission d'examen
- 13 Cesar G. Fraga, Monica Galleano, Sandra V. Verstraeten, Patricia I. Oteiza. « **Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols** », dans *Molecular Aspects of Medicine*, 2010, p. doi:10.1016/j.mam.2010.09.006

- 14 Riva SI Dameh B, Iulsetti MA two –sept articient chemoen. **Matic synthesis of flavonoid glycoside malonales.** J. Nat. Prod 1996 ;59 :61R21
- 15 Khrulev V. M. ; Tinnikov A. A. ; Selivanov V. M. ; **Etude des proprietes du beton de lignine-bois** (article ecrit en Russe) ; Izvestia vyssih ucebnyh zavedenij. Stroitel'stvo i arhitektura. 1984. n03, p. 53-57
- 16 Comptes Rendus de l'academie des sciences (er) ;8 (1939)51.
- 17 Sana Fkih projet de fan d'etude. diplome universitaire de technologie Filaire : Biologie industrielle Theme : **Etude de l'effet de l'irradiation ionisante sur certains polyphenols alimentaires et residus pesticides.** Soutenu le 26/06/2007.
- 18 Immunologie DCEM1 2008-2009. Enseignant =Regisjosien regis.josien@univ-mantes.fr.
- 19 [www.nems-medical.net/./auto-immunity_envirommental-factors-\(french\).aspx](http://www.nems-medical.net/./auto-immunity_envirommental-factors-(french).aspx)
- 20 Support de cours (version) Item 116=Maladies auto-immunes Date de creation du document 2008-2009-©universite medical virtuelle francophone.
- 21 Dces de jean Dausset , « peter paham » le systeme immunitaire (2003)p.312-313 juin 2009.
- 22 www.medicopedai.net/term/4075_1x.html.
- 23 Immunologie (4^{eme} edition) (2002)a la chimique de la biologie-jean-francois bach.lucienne Chalenoud p254
- 24 Drj . sibilia- serced de rhumatologie et institut d'immunologie de strasbourg MAJ 05/2009.
- 25 www.vulgaris-medical.com/./auto-anticorps-5888.html.
- 26 Robinson WH, Digennaro, Hueber W et al . autoantigene microarrays for multiplex characterization of auto-antibody responses. Nat Med 2002;8 :295-301.
- 27 Les mecanisme declencheur des maladies auto-immunes se precise. Revue de presse :par philippe brissaud 12/03/2006.
- 28 www.Vulgaris-medical.com/./hla-systeme-2319.html.
- 29 peter parham.les systeme immunitaire(2003) p.322-323-324.
- 30 Cofer 2005-tous droits reserves . www.information hospitaliere.com/livre-88-auto-immunite-aspects-biologique_therapeutique.html.
- 31 www.information hospitaliere .com/livre-88-auto-immunite-aspects-biologiques-therapeutiques.html.
- 32- Kawai S. et al. **Differentiation-promoting activity of pomegranate (Punica granatum)**

- fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukaemia cells. *J Med Food.* 2004 Spring;7(1):13-8.**
- 33 **Lansky EP.** et al. **Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel.** *Invest New Drugs.* 2005 Aug;23(4):379
- 34 **Edith Florentin, Laboratoire des maladies métaboliques et micronutriments, INRA, Centre de Recherche de Clermont-Ferrand/Theix.** 1 avril 2004
- 35 **NUTRANEWS Science, Nutrition, Prevention et Santé** Édité par la Fondation pour le libre choix • www.nutranews.org par David Servan-Schreiber
- 36 **Melisande Bernard, Remi Couderc, and Luc Cynober** Laboratoire de biologie de la nutrition - EA 2498. Faculté de pharmacie, Université R. Descartes, Paris 5, 4, avenue de l'observatoire, 75270 Paris Cedex 06 Available online 8 November 2007.
- 37 **Anne, Reine, Lucie VAQUIER** these pour le doctorat veterinaire Presentee et soutenue publiquement devant la facute de medecine de creteil : **Interet d'un nouveau nutriment a visee anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval.Aspects bibliographiques et etude clinique.** le 10 Juin 2010.
- 38 **GUSMAN J., MALONNE H., GHANEM A.** A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis.* 2001; 22(8): 1111 – 1117
- 39 **UPAGANLAWAR A., GHULE B.** Pharmacological activities of *Boswellia serrata Roxb.* - Mini review. *Ethnobot. Leaflets,* 2009; 13: 766 - 774
- 40 **MURIAS M., HANDLER N., ERKER T., PLEBAN K., ECKER G., SAIKO P.** et al. Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationship. *Bioorgan. Med. Chem.,* 2004; 12(21): 5571 – 5578
- 41 **BIÉTRIX J.** Utilisation des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose du cheval. Etude bibliographique. These Med. Vet., Lyon, 2004, n° 119, 218p.
- 42 **N Auberval, C Vodouhe, A Diaz, S Dal, V Schini-kerth, PChabert, ABelcourt, Mpinget, S**

Sigri, Laboratoire de Recherche, Centre Europeen d'Etude du Diabete, Strasbourg ;

Pharmacologie et Physico-Chimie, Faculte de Pharmacie, Universite Louis Pasteur, Strasbourg

- 43 **Richard A. Anderson Nutrient Requirements and Functions Laboratory, Beltsville Human Nutrition Research Center.**
- 44 Docteur **Jean-Paul CURTAY** ; Jus de Grenade fermente, 39, avenue du Centenaire — B-4053 Embourg (Belgique).
- 45 **K. Ouali, F. Trea, L. Toumi, A. Bairi, D. Maurel and M. -A. Guellati** L'hesperidine, un antioxydant flavonoïde qui diminue le stress oxydatif et previent les malformations fœtales au cours du diabete gestationnel experimental Partie I. Pages 251-257 2007
- 46 **S. Ros, N. Auberval, E. Seyfritz, M. Pinget, N. Jeandidier and S. Sigri P15 - Prevention des complications vasculaires associees a l'obesite par les polyphenols naturels et l'exercice physique : role du stress oxydant.** Centre Europeen d'Etude du Diabete, Strasbourg ; Service d'Endocrinologie, Diabete, Maladies Metabolique, Strasbourg
Universite de Strasbourg, Strasbourg, Available online 11 May 2011
- 47 **Chanvitayapongs S. et al. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. Neuroreport** 1997 ; 8 : 1499-502. Antioxydants - Le resveratrol : un phytonutrimet extrait du raisin aux multiples proprietes.
- 48 Autoimmunity. : Mar;40(2):138-47, 2007; "**Green tea polyphenols reduce autoimmune symptoms in a murine model for human Sjogren's syndrome and protect human salivary acinar cells from TNF-alpha-induced cytotoxicity.**"; Hsu et al
- 49 **Middleton E , Drzewieki G, and Krishnarao D (1992).Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell function biochem pharmacol** 43 :1167-1179. In **les effets des flavonoides sur le systeme immunitaire** presente par **Boudaba Fouzia : Labiad Sakina**
- 50 **Ledbetter J A , Schieven GL, Uckun GM and Imboden JB (1991) .CD45 cross-linking regulates phospholipases activation and tyrosine phosphorylation of substrates in CD3/Ti stimulated Tcell** 146 : 1577-1583 . In **les effets des flavonoides sur le systeme immunitaire** presente par **Boudaba Fouzia : Labiad Sakina**
- 51 "Le Maroc avance avec determination vers une democratie avancee" (1467)
- 52 **Hara Y, Ishigami (Ishigami ?) T (1989) Activite?s antibacte?riennes des polyphe?nols du the? contre les bacte?ries pathoge?nes des produits alimentaires (E?tudes des effets antibacte?riens des polyphe?nols du the??" Partie III) Nippon Shokuhin Kogyo Gakkai-shi** 36(12): 996-9. In **M. Edeas Les polyphe?nols et les polyphenols de the? President de la Societe francaise des antioxydants.** 15, rue de la Paix, 75002 Paris, France
Correspondance : sfa-paris@wanadoo.fr

- 53 **Hamilton-Miller JMT** (2001) Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *J Med Microbiol* 50(4): 299-302. In **M. Edeas Les polyphénols et les polyphénols de thé?1** **President de la Societe francaise des antioxydants**, 15, rue de la Paix, 75002 Paris, France Correspondance : sfaparis@wanadoo.fr
- 54 **Iwata M, Toda M, Nakayama M** (1997) Prophylactic effect of black tea extract as gargle against influenza. *Kansenshogaku Zasshi* 71(6): 487-94. . In **M. Edeas Les polyphénols et les polyphénols de thé?1** **President de la Societe francaise des antioxydants**, 15, rue de la Paix, 75002 Paris, France Correspondance : sfaparis@wanadoo.fr
- 55 **Chang CW, Hsu FL, Lin JY** (1994) Inhibitory Effects of Polyphenolic Catechins from Chinese Green Tea on HIV Reverse Transcriptase Activity. *J Biomed Sci* 1(3): 163-16. In **M. Edeas Les polyphénols et les polyphénols de thé?1** **President de la Societe francaise des antioxydants**, 15, rue de la Paix, 75002 Paris, France Correspondance : sfaparis@wanadoo.fr

Produced with ScanPDF

الملخص

البوليفينول هو مادة عضوية اخترعت بدائيا في القديم بمثابة (مادة الخلود) من طرف جوان رودولف غلويزر عام 1650 بدأ تطورها عبر الزمن من القرن 18 الى القرن 20م. برهن كفاية عن قدراتها الصيدلانية فيما يخص التداوي «مضاد للانقسام الخلوي ومضاد للالتهاب» والحماية الخلوية «مضاد للاكسدة» لهذه المادة ومشتقاتها. في نطاق التداوي العلمي بالاحشاب هذه الظاهرة غيرت مجرى التداوي الحالي بالتأثير على التطور المضاعفات والوفيات الناتجة عن الامراض المناعية التي كما نعلم لا تزال فتاكة الى يومنا هذا. ومن جهة اخرى تعتبر هذه المادة وسيلة اترء لهذا النطاق بتانون الادوية واخيرا تمنح النفس الجديد للوقاية والتداوي ضد الامراض المناعية في المستقبل القريب.

كلمات المفتاح

البوليفينول
الامراض المناعية
الاكسدة

Resumé

Les polyphenols sont une entité moléculaire organique, découverte jadis de façon empirique, comme une élixir de jouvence, par Johann Rudolf Glauber en 1650.

Son évolution à travers les âges (du 18^{ème} au 20^{ème} siècle) a prouvé ses remarquables effets pharmacologiques du fait des résultats impressionnants résultant de l'usage thérapeutique (anti-mitotique, anti-inflammatoire) et chimioprotecteur cellulaire lié aux propriétés anti radicalaires entre autres de ces composés et leurs dérivés.

Dans le contexte de la phytothérapie scientifique cette révélation pharmaceutique, influence beaucoup le cours de la thérapie actuelle, par la transformation de l'évolution et du pronostic de la maladie auto-immune, reculant par là les limites morbides et mortelles de la pathologie auto-immune encore rebelle de nos jours d'une part.

D'autre part, en contribuant à l'enrichissement du codex et la pharmacopée du médicament.

Enfin, inextrémis, donne une nouvelle dimension dans la perspective de la prise en charge de la prévention et le traitement de la maladie auto-immune.

Mots clés

Les polyphenols, L'auto-immunité, Phytothérapie.

Summary:

The polyphenols are an organic molecular entity, formerly discovered in an empirical way, like one to élixir of jouvence, by Johann Rudolf Glauber in 1650.

Its evolution through the ages (of the 18^{em} to the 20^{em} century) has to prove its remarkable pharmacological effects because of the results impressionnant results of the use therapeutic (anti mitotic, anti inflammatory) and cellular chimioprotector related to the radicalizing anti properties inter alia these compounds and their derivatives.

In the context of scientific phytotherapy this pharmaceutical revelation, influenced much the course of the current therapy, by the transformation of the evolution and the forecast of the auto-immune disease, moving back by there the morbid limits and mortals of the still rebellious auto-immune pathology nowadays on the on

In addition, while contribuant with the enrichment of the codex and the pharmacopœia of the drug.

Lastly, inextrémis, gives a new dimension in the prospect for assumption of responsibility of the prevention and the treatment of the auto-immune disease.

Key words: Polyphenols, The car immunity, Phytotherapy